Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée
du Professeur H. Roger

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1914 — THÈSE — N° —

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

M. Georges (Jury) KROLUNITSKY

Né à Saratoff (Russie), le 1er juin 1881

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

ROLE DES LEUCOCYTES DANS LA DIGESTION

Président : M. ROGER, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VIe)

1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS

	MM
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER LEJARS
Pathologie chirurgicale	
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	Auguste BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY GILBERT CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALGLAVE	GUENIOT	LERI	RICHAUD
BERNARD	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LABBÉ (H.)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
COUVELAIRE	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Dr J. G. Simonoff, je dédie ma thèse. Qu'elle soit pour lui le témoignage de ma profonde reconnaissance.

À MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET DANS LES LABORATOIRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CAMPENON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RÉNON

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

MONSIEUR LE PROFESSEUR RECLUS

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAR

MONSIEUR LE PROFESSEUR GAUCHER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GOUGEROT

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ROBIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR PRENANT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MULON

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

MESSIEURS METCHNIKOFF, ROUX, BESREDKA,
WEINBERG, BORREL, DELEZENNE

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

A M. LE DOCTEUR M. GARNIER

Médecin des hôpitaux
Chef du laboratoire de Pathologie expérimentale
et comparée à la Faculté de médecine de Paris

AVANT-PROPOS

Grâce à l'hospitalité généreuse de notre maître, M. le professeur Roger, nous avons pu accomplir notre travail dans le laboratoire de pathologie expérimentale et comparée de la Faculté.

Nous garderons les meilleurs souvenirs du temps que nous avons passé dans ce laboratoire. Le haut exemple de notre maître que nous avons toujours trouvé au laboratoire, sa passion toute juvénile pour la science, les conseils et les encouragements qu'il nous a prodigués ont contribué dans une large mesure à la réalisation de notre tâche.

Son enseignement, ses recherches nous ont éclairé et nous ont servi de guide dans nos propres recherches.

Nous considérons donc comme notre devoir le plus agréable de remercier ici respectueusement notre vénéré maître, M. le professeur Roger et de lui dire toute notre reconnaissance.

Nous avons trouvé de même dans la personne de M. Garnier, médecin des hôpitaux, chef du laboratoire, un véritable ami et maître. Avec une bonté remarquable, il nous a consacré une partie de son

temps ou de son travail, il a pris un vif intérêt dans notre travail et nous a continuellement encouragé. Son expérience, ses conseils nous ont été toujours des plus utiles et nous l'en remercions de tout notre cœur.

Notre séjour au laboratoire, le contact direct et intime de presque une année avec les personnes que nous y avons trouvées, nous a permis une fois de plus d'apprécier la générosité, l'hospitalité française. Durant nos études à Paris, nous avons toujours et partout rencontré un accueil cordial et fraternel. C'est ainsi que nous avons pu travailler pendant toute une année dans le laboratoire d'histologie de la Faculté sous la haute direction de M. le professeur Prenant et M. le professeur agrégé Mulon. Qu'ils nous permettent de leur exprimer ici nos remerciements respectueux pour l'enseignement qu'ils ont bien voulu nous donner. Nous remercions tout particulièrement M. P. Mulon, qui nous a témoigné sa sympathie si chère pour nous.

Pendant deux années, nous avons suivi l'enseignement de M. le professeur A. Robin, à l'hôpital Beaujon et avons pu travailler dans la clinique et au laboratoire sous la direction compétente de M. N. Fiessinger.

Nous leur exprimons ici les sentiments de notre profonde gratitude. En terminant nos études, nous adressons notre admiration à cette France, qui reste toujours aux avant-postes de l'humanité, en gardienne jalouse de ses nobles traditions.

INTRODUCTION

Ce travail a été conçu après la lecture de la très intéressante thèse de Manoukhine « sur la leucocytolyse » (en russe). Les publications françaises (*Arch. des mal. du cœur*, 1912, n° 6 ; 1913, n° 2, et *Sem. méd.* du 21 mai 1913) ont déjà permis au lecteur de prendre connaissance de la technique originale qu'il a proposé, de la théorie de leucocytolysine et d'anti-leucocytolysine, et des conclusions qu'il en tire dans sa conception de l'immunité.

Nous avons suivi la technique de Manoukhine et on la trouvera exposée au cours de notre travail. Nous apportons une confirmation nouvelle à la théorie de leucocytolysine et d'anti-leucocytolysine ; nous avons vu comme lui la rate sécréter lecocytolysine et le foie, l'anti-leucocytolysine.

Les travaux de Manoukhine et nos expériences nous permettent de supposer qu'il existe des relations entre la rate et le foie par l'intermédiaire de la leucocytolyse, relations du même genre que celles qui ont été découvertes par exemple, par Pugliese, (*Arch. f. Physiol.* Leipzig, 1899, p. 60-76 ; *Journal*

de Physiol. et de Path. génér., 1906, p. 267, VIII) qui attribue à la rate une fonction biligénique.

Il est possible que dans notre cas la rate joue un rôle de suppléant en contribuant par sa sécrétion, par la leucocytolyse, au fonctionnement des organes tels que le foie et les autres glandes à sécrétion interne. Nous n'en tirons pas des conclusions en ce qui concerne l'immunité contre les maladies infectieuses. Cette question ne ressort pas de nos recherches et nous ne voulons pas la discuster.

L'étude de la leucocytolyse digestive que nous donnons dans ce travail contribuera, peut-être, dans une certaine mesure, à élucider le rôle de la leucocytolyse et montrer sa valeur en pathologie générale.

Nous avons communiqué les principaux résultats que nous avons obtenus à la Société de Biologie dans les notes des 5 juillet, 25 octobre, 8 novembre, 15 novembre, 29 novembre et 20 décembre 1913.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

ROLE DES LEUCOCYTES
DANS LA DIGESTION

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

LA LEUCOCYTOSE DIGESTIVE

C'est Donders (1), qui a observé le premier, en 1846, une augmentation du nombre des leucocytes après le repas. Cette constatation a été confirmée ensuite par plusieurs auteurs dont Nasse (1), Moleschoti (1) de Pury (1). La leucocytose a été déjà manifeste deux à trois heures après le repas et influencée par la nature albuminoïde de l'alimentation. Wirchow (2) a donné à ce phénomène la dénomination de *phisiologisch-digestive Leukocytose*, dénomination qui a été admise plus tard par tout le monde. C'est lui aussi qui a proposé une interprétation de cette leucocytose physiologique digestive par la suractivité des ganglions mésentériques, après le repas, la néoformation intense des lymphocytes dans ces ganglions et leur pénétration consécutive dans la circulation générale. En France, les premiers

auteurs, Grancher (3), en 1876, et Patrigeon en 1877, (4) qui ont étudié cette question, ont nié ce phénomène. « Le nombre des globules blancs, dit Grancher (3), paraît dépendre de l'*individu* beaucoup plus que des conditions qui l'entourent : aussi le repas n'a pas toujours, tant s'en faut, la même influence. Sur un seul sujet (8 sujets examinés), le repas a paru amener une légère leucocytose. Sur tous les autres, il n'a pas changé le nombre des globules blancs ; souvent même, ce nombre était abaissé au moment de la digestion. De sorte qu'il est permis de se demander s'il existe vraiment une leucocytose physiologique. Quant à Patrigeon (4), il nie complètement l'influence des repas sur les variations des globules blancs. Il préfère rattacher ces variations à des causes insaisissables plutôt que d'essayer de les expliquer par l'influence du régime.

En 1878, Dupérié (5) reprend la question et conclut dans sa thèse que « le repas amène une légère augmentation des globules blancs ».

Ces résultats sont pour lui constants. Il observe cette augmentation tant chez l'homme que chez les animaux (cobayes). Le genre du repas ne change que l'intensité de ce phénomène. Ainsi l'augmentation des globules blancs est plus considérable à la suite d'un repas se composant exclusivement de végétaux ou de lait.

Malassez (6), tout comme Grancher constate plutôt une baisse leucocytaire après le repas composé d'une nourriture solide et il croit que l'on ne pour-

rait observer une augmentation des globules blancs qu'après un repas où rentrent des liquides. Bouchut (7) et Dubrisay (7) s'expriment ainsi dans leur article de 1878 : « l'influence des repas paraît douteuse. C'est trente ou quarante-cinq minutes après un bon dîner que nous avons trouvé notre chiffre le plus faible en globules blancs. » Le professeur Hayem considère bien justement que « c'est au moment de la digestion intestinale que le nombre des leucocytes s'élève de la manière la plus notable, parfois de 18 à 20/100 ».

A côté de ces travaux purement hématologiques commencent à apparaître les travaux histologiques ayant pour but de préciser le rôle des leucocytes dans l'acte complexe de la digestion. Ces intéressantes constatations éveillent avec une focre nouvelle l'intérêt pour les recherches qui ont donné dès le début des résultats contradictoires en apparence, tout au moins.

C'est ainsi que les travaux de Hoffmeister (8) font entrevoir le rôle important que jouent les globules blancs dans les processus de l'assimilation des substances nutritives ; il trouve après un repas riche en albumine, une accumulation des lymphocytes néoformés dans du tissu adénoïde de la paroi intestinale. Par contre, cette paroi est relativement bien pauvre en cellules lympathiques, quand l'animal est à jeûn, on n'y observe presque pas de divisions nucléaires. D'après cet auteur, les lymphocytes néoformés jouent un grand rôle dans les processus de nutrition. En

absorbant les peptones de la digestion, les lymphocytes les transforment en albumine et les distribuent dans cet état dans tout l'organisme.

J. Weiss (9) constate à son tour que, si on tue un chien une demi-heure après le repas de viande, les follicules sont tuméfiés et tout le réseau lymphatique de la paroi intestinale est congestionné malgré l'absence complète de la digestion de la viande et la présence de cette viande dans l'estomac dont le pylore n'a pas été franchi par une seule parcelle. « L'introduction de la nourriture, conclut Weiss, dans l'estomac, suffit seule pour provoquer immédiatement un mouvement productif intense du côté du système lymphatique de l'intestin ». Cette constatation très intéressante est peut-être la première qui pose nettement la question de l'influence à distance et par la voie nerveuse de l'acte de digestion sur les appareils hématopoiétiques.

Cette prolifération lymphocytaire constatée par Hoffmeister au cours de la digestion, sert de point de départ au travail de son élève Pohl (10). Cet auteur, en supposant que la plus grande partie des leucocytes néoformés dans le système lympathique de l'intestin pénètre dans le torrent circulatoire, reprend l'étude de leucocytose digestive. Cette étude confirme tout d'abord ses prévisions : en effet, il trouve que la richesse des veines intestinales en globules blancs est toujours supérieure à celle des artères, et l'augmentation du nombre des globules blancs après le repas est due à la pénétration dans

le sang des lymphocytes qui ont proliféré dans la paroi intestinale.

En outre, par des expériences directes sur les chiens, il constate l'hyperleucocytose intense dans la circulation générale aux heures qui suivent le repas. Le phénomène est constant (sur 50 expériences 3 seulement n'ont pas donné cette hyperleucocytose) ; il a lieu déjà une heure après le repas et atteint son maximum deux heures plus tard. La courbe leucocytaire baisse ensuite, tantôt assez brusquement, tantôt lentement. Pour cet auteur, ce sont surtout les repas riches en albumine qui sont suivis de leucocytose. Par contre, les graisses, les hydrocarbones, les sels, l'eau, enfin, influent peu ou pas du tout sur la courbe leucocytaire.

Ainsi la leucocytose digestive a été réhabilitée ; l'intérêt pour son étude s'accroît visiblement et plusieurs auteurs l'étudient tant à la clinique, au lit du malade, que dans les laboratoires.

Muller (11) le premier, en 1890, essaye de tirer de l'étude de ce phénomène un élément de diagnostic précoce pour le cancer de l'estomac.

Il étudie le phénomène en question chez les personnes atteintes de maladies du tube digestif et chez les anémiques.

Chez ces dernières, il ne voit la leucocytose qu'après le repas riche en albumine, et cette leucocytose est peu prononcée. A mesure que l'état général s'améliore, et que le nombre des hématies augmente, la réaction

leucocytaire digestive devient beaucoup plus marquée qu'auparavant.

Cinq malades avec le cancer du pylore n'ont point présenté de leucocytose digestive ; bien au contraire, deux d'entre eux ont eu la baisse de la courbe leucocytaire pendant la digestion. Ce résultat négatif ne paraissait être en rapport avec la présence ou l'absence de l'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique. L'auteur explique cette absence de leucocytose par une absorption insuffisante des produits de la digestion : grâce à la cachexie et la stenose pylorique la nourriture passe peu ou pas dans l'intestin grêle.

En 1895, Schneyer (12) étudie 18 cas du cancer stomacal et 8 cas de l'ulcère gastrique. Les cancéreux ne présentent pas de leucocytose digestive, les malades atteints de l'ulcère présentent ce phénomène comme à l'état normal. Pour l'auteur cette constatation a une véritable valeur diagnostique.

Le même résultat est obtenu par Hartung (13) et Schweizer (14), qui examinèrent un nombre considérable de cancers de l'estomac (10 et 18 malades), 8 cas de l'ulcère de l'estomac étudiés par le dernier auteur ont eu constamment la leucocytose digestive.

Pour Jez (15) (1898), la gastrite chronique atrophique comme le cancer de l'estomac n'est pas suivie d'une leucocytose digestive tandis que la gastrite aiguë, aussi bien que l'ulcère de l'estomac et les sténoses pyloriques d'origine non cancéreuse en sont suivis comme à l'état normal.

Par contre, Hassmann (16), Hoffmann (17) et Chadbourne (18) sont moins affirmatifs sur ce point, et tandis que le premier nie même l'absence de la leucocytose digestive dans le cancer, Hoffmann (17) au contraire constate son absence même dans le cas de l'ulcère (7 fois sur 9). Dans 12 cas de l'hypochlohydrie 3 fois la leucocytose a eu lieu. Aussi l'absence du phénomène n'a pour lui qu'une valeur bien relative. Chadbourne (18) souligne son absence dans les maladies qui n'ont rien à voir avec le cancer. Comme Muller (11) il constate que les anémies graves peuvent se passer de leucocytose digesve, Zaug (19) et Bougaevsky (20) insistent sur la leucocytose digestive dans le cas de l'ulcère de l'estomac et dans les gastrites. Capps (21), par contre, constate son absence dans 3 sur 5 cas de gastrite chronique. 17 cas de cancer de l'estomac lui permettent à conclure que l'absence de leucocytose digestive est probablement liée à l'absence de l'acide HCl-que libre, Douglas (22), Ocler (23) et Mac Crae (23) aussi bien que Dolmatoff (24) arrivent à des conclusions beaucoup moins affirmatives et n'attribuent au phénomène en question qu'une valeur toute relative.

Ziarko (25), Rencki (26), eux aussi n'admettent pas le point de vue de ceux qui voient dans l'absence de leucocytose digestive un signe de valeur pour le diagnostic du cancer gastrique. Pour le premier de ces auteurs, le phénomène est absent non seulement dans le cancer de l'estomac

mais aussi dans les gastrites avec hypochlorhydrie. C'est l'intégrité de l'intestin grêle qui joue un rôle important dans l'apparition du phénomène étudié, parce que l'introduction de substances alimentaires, avec des lavements, fait réapparaître la leucocytose. Reucki (26) n'a pas observé de leucocytose dans 3 cas sur 10 de l'ulcère stomacal. Par contre sur 11 cas du cancer gastrique, ce n'est que dans 4 cas que le phénomène a été absent. L'étude des cancéreux chez lesquels on a fait des résections du pylore et des gastro-entérostomies lui avait montré que, si la leucocytose a été absente avant l'opération, elle réapparut trois à six semaines après. La relation de l'état de perméabilité pylorique et de présence du phénomène est évidente pour cet auteur. Pour confirmer sa manière de voir il introduit la nourriture par le rectum chez les personnes qui n'ont pas présenté de leucocytose digestive par suite des lésions stomacales,(2 cancers pyloriques et 2 ulcères de l'estomac) : celle-ci, apparaît chez eux très rapidement (une demi-heure après l'introduction des aliments dans 2 cas, dans les autres la numération globulaire a été fait plus tard). Ces deux auteurs confirment ainsi les conclusions de la thèse de Ouvaroff où il constate une leucocytose prononcée à la suite de l'administration des lavements nutritifs.

Baradouline (27), sur 13 cas de cancéreux, a observé deux fois la leucocytose digestive et dans ces 2 cas les malades ont présenté de l'acide HCl-que

libre. En admettant le mécanisme de la leucocytose digestive préconisé par Hoffmeister (8) et Pohl (10) l'auteur croit que : « les organes lymphoïde chez les cancéreux sont altérés à tel point que l'excitation physiologique, produite par la digestion, n'est pas suffisante pour les faire réagir » d'où l'absence de leucocytose digestive.

P. Vanstenberghe (28) et M. Breton (28) ont étudié 13 cas de cancer de l'estomac : douze fois la leucocytose a été absente, une seule fois le résultat a été douteux. « Nous ferons observer, disent ces auteurs, au sujet de ce dernier cas que le malade atteint de sténose œsophagienne a présenté très tardivement des symptômes gastriques. A ce moment, coïncidence curieuse, l'examen de la leucocytose digestive, répétée à deux reprises, a été négatif. Dans 3 cancers du foie, il n'y avait pas de leucocytose, par contre 3 autres cas (cancer utérin, cancer de l'intestin, ostéo-sarcome) ont présenté le phénomène en positif. Ces faits et la présence du phénomène dans des lésions stomacales non cancéreuses leur inspirent cette conclusion : « cette constatation tend à prouver que les affections néoplasiques, qui lèsent gravement la muqueuse stomacale et les organes annexes de l'appareil digestif, le foie (pancréas, peut-être) suppriment, en même temps que la fonction, la réaction leucocytaire pendant la période digestive. »

Les travaux des auteurs qui se sont occupés de la question de la leucocytose digestive dans le can-

cer de l'estomac nous montrent ainsi, que le phénomène de la leucocytose digestive est, probablement, lié d'une part à l'intégrité du tube digestif et surtout de l'estomac et des annexes du tube digestif comme le foie et d'autre part à celle des organes hématopoïétiques, parce que c'est précisément les graves anémies, où ces organes sont en insuffisance, qui se comportent, au point de vue de la leucocytose digestive, comme les cas du cancer gastrique. Nous espérons revenir encore sur cette question, soulignons dès maintenant l'intérêt que présentent ces travaux au point de vue purement théorique.

Plusieurs auteurs ont étudié la leucocytose digestive chez les sujets normaux. L'existence de ce phénomène n'est plus mise en doute : il s'agit maintenant d'étudier le phénomène dans ses détails, de voir aux dépens de quels éléments leucocytaires se fait la leucocytose, comment se comporte l'organisme vis à-vis de telle ou telle nourriture, quelle sera l'influence de l'âge, etc. La technique se précise de plus en plus. Presque tous les auteurs étudient maintenant le phénomène après un jeûne préalable de plusieurs (douze-dix-huit) heures.

Horbaczewski (29) dans son étude sur l'origine de l'acide urique cite 3 cas de leucocytose digestive qu'il a étudié. L'intérêt de ces cas consiste pour nous en ce que les sujets ont eu constamment une baisse leucocytaire, qui a duré une, deux, trois heures après le repas, pour faire place vers la quatrième, cinquième heure à une leucocytose manifeste.

Dans le cas de Limbeck (30), qui étudie la leucocytose digestive chez des malades d'un service neurologique soumis à un jeûne préalable de dix huit heures, la leucocytose apparaît dans la plupart des cas, une heure, une heure et demie après le repas. Quelquefois il observe une baisse leucocytaire dans la première heure qui suit le repas, mais cette hypoleucocytose n'est nullement constante.

Rieder (31) étudie le phénomène sur 23 adultes et 12 enfants. Chez ces derniers, tous de bonne santé, la numération leucocytaire n'a été faite que trois heures après le repas. La leucocytose a été plus prononcée chez eux que chez les adultes. Parmi ceux-ci il y avait 7 sujets normaux, 11 sujets atteints des maladies du tube digestif et 5 avec des signes de l'hypertension portale. Chez les sujets normaux la leucocytose apparaissait très rapidement et son point culminant était trois, quatre heures après le repas, puis la courbe leucocytaire baissait peu à peu pour revenir à la normale. Les cas de l'hypertension portale (par lésions cardiaques) ne différaient en rien des cas normaux. Par contre les personnes atteintes des maladies du tube digestif ne présentaient pas quelquefois, le phénomène en positif.

Rieder (31) aussi bien que Schultz (32) nient l'a différence entre le nombre des globules blancs dans les artères et celui des veines intestinales, comme la prétendu Pohl (10).

Rieder (31) et surtout son élève Schultz (32) ont défendu une théorie qui explique la leucocytose

digestive (Schultz) et la leucocytose en général (Rieder, Schultz) par la distribution inégale des globules blancs dans les vaisseaux sanguins.

Voici qu'elles étaient les conclusions de Schultz (32) en ce qui concerne la leucocytose digestive.

« La leucocytose digestive n'existe pas en tant que néoformation leucocytaire et pénétration consécutive de ces lymphocytes néoformés dans le système sanguin des appareils lymphatiques situés dans les organes abdominaux, où ils reçoivent les produits de la digestion.

» Les leucocytes, qui augmentent dans le nombre après le repas, préexistent dans le sang. Seulement, accolés aux parois des grandes veines internes, peut être aussi des capillaires, ils sont maintenant entraînés par le torrent sanguin grâce aux modifications de la vitesse de la circulation et emportés jusque dans les vaisseaux périphériques, où on les recueille pour la numération. »

En 1897 paraît le travail de Burian (33) et Schur (33). Il étudient le phénomène sur 13 sujets normaux. La leucocytose est, d'après eux très variable d'un sujet à l'autre en ce qui concerne son intensité et le moment de son apparition. Ils cherchent le rapport entre l'azote de l'urine et la quantité des globules blancs du sang au cours de la digestion. Tandis que l'azote excrété augmentait pendant plusieurs heures après le repas, on n'observait pas une augmentation parallèle du nombre des leucocytes. Cette constatation permit à ces auteurs de

rejeter l'hypothèse de Hofmeiter (8) et Pohl (10) concernant le rôle des leucocytes dans l'absorption alimentaire. Ils comparent la leucocytose digestive à toutes les leucocytoses infectieuses. Il s'agit pour eux d'un processus de réaction contre les substances nuisibles introduites dans le sang avec les produits de transformation des aliments.

La même année paraissent deux thèses de Dorpat présentées par Bougaevsky (20) et Zank (19). Le premier auteur étudie tout particulièrement les variations quantitatives des globules blancs suivant telle ou telle alimentation. Les recherches ont été faites sur une grande échelle. Il examine 26 sujets et fait sur eux 76 expériences. La plupart des sujets étudiés étaient malades (4 bien portant, il n'y avait que 27 observations). Chaque expérience a été procédée d'un jeûne de douze à quatorze heures. Les sujets examinés ne recevaient pendant l'expérience qu'un seul plat (du lait, du fromage, du bœuf, du veau, de la poule, du jambon, des œufs, du caviar, des sardines, des pommes de terre, des pois verts, etc.) et ils en ont mangé à leur faim. De cette manière l'auteur a pu se rendre compte de l'influence de chaque sorte de nourriture sur les variations leucocytaires.

En résumé, Bougaevsky (20) confirme les résultats obtenus par les auteurs précédemment cités par nous, à savoir : qu'il existe dans la grande majorité des cas une leucocytose disgestive plus ou moins prononcée (l'auteur a fait chaque fois deux numérations leucocytaires, l'une avant et l'autre deux heures après le

repas) ; que cette leucocytose n'est pas toujours la même, mais varie suivant l'aliment. Ainsi elle était la plus prononcée après le repas composé uniquement des œufs (55 o/o) ou du caviar (51,7 o/o) ou des sardines (74,5 o/o). La leucocytose a été deux fois moins prononcée après les repas composés uniquement de la viande de bœuf (27,3 o/o), de veau (21,90/o) du jambon (22,6 o/o). Quant à la nourriture végétale, la leucocytose, qui a suivi le repas des pois verts (14,5 o/o) a été deux fois plus prononcée que celle après un repas de pommes de terre (8,1 o/o).

Cette différence en intensité de la leucocytose digestive suivant les aliments est attribuée par l'auteur à leur richesse plus ou moins grande en combinaisons organiques de phosphore surtout des leurs molécules albuminoïdes.

Zank (13), lui, étudie surtout les variations morphologiques des globules blancs consécutives à un repas riche en albumine ou en hydrates de carbone ou en graisse. L'examen a été fait dans les mêmes conditions.

Comme Bougæwsky (20), il étudie le phénomène sur des malades (tuberculose pulmonaire, gastrite chronique, anémie, cirrhose du foie, hérédo-syphilis, rhumatisme chronique, grippe, etc.) en faisant en même temps des expériences de contrôle sur les sujets normaux pour chaque série d'expériences.

Zank (19) obtient après les repas des œufs (29,5 o/o) des sardines (22,8 o/o) du caviar (14,5 o/o) des chif-

fres beaucoup moins élevés que ceux de Bougævsky (20). Mais il confirme les conclusions générales de ce dernier en ce sens que la nourriture riche en albumine est toujours suivie d'une leucocytose plus prononcée que celle qu'on observe après un repas végétal et surtout graisseux (4,6 o/o d'augmentation des globules pour ce dernier) ; cette leucocytose n'est pas en rapport avec la richesse de l'aliment en albumine. Rieder affirme que la formule leucocytaire ne change pas pendant la leucocytose digestive, mais Zank (19) confirme les conclusions de Ouskoff (34) et de Burian (33) et Schur (33) que pendant la leucocytose digestive les éléments jeunes et mûres diminuent en nombre, tandis que les éléments vieux augmentent, mais le degré de ces variations ne paraît pas dépendre d'une augmentation du nombre total des leucocytes. Chaque variété des leucocytes a quelquefois une large amplitude des oscillations après un repas composé du même aliment.

Pour finir avec la question des variations de la formule leucocytaire pendant la leucocytose digestive, disons que cette prédominance des polynucléaires a été constaté aussi par Goundobine (35), Rercki (26), Leredde (36) et Lœper (36). Plus tard, Max Carstanjeau (37) est arrivé à des conclusions opposées : « Le nombre des leucocytes polynucléaires, dit-il, est, la plupart du temps, plus grand avant le repas que quelques heures après. »

« Quelquefois, cependant, la courbe leucocytaire s'élève immédiatement après le repas, mais seulement

durant un temps fort court... Le nombre minimum de polynucléaires apparaît environ trois ou quatre heures après l'ingestion des aliments, c'est-à-dire au moment où la courbe leucocytaire totale atteint son maximum. Ce nombre se relève peu à peu aux heures suivantes. Les lymphocytes, au contraire, augmentent de nombre après le repas. »

Ces recherches ont été reprises par Japha (38), qui trouve tout comme les auteurs cités plus haut que pendant la leucocytose digestive il se produit une augmentation très nette des polynucléaires « augmentation aussi grande qu'elle explique à elle seule la production de la leucocytose ». Et il n'hésite pas à conclure que dans l'immense majorité des cas, la leucocytose digestive consiste surtout dans une augmentation des polynucléaires avec diminution des lymphocytes et des mononucléaires. Par contre P. Vanstenberghe (28) et H. Breton (28) rapportent que, d'après leurs numérations, « il y a normalement après le repas augmentation du type des mononucléaires ; celui des polynucléaires ne varie pas ou varie peu ».

Enfin le dernier auteur qui s'est occupé de cette question, N.-N. Syrensky (39), conclut que la nourriture mixte et la nourriture riche en albumine provoquent une forte leucocytose surtout aux dépens des polynucléaires avec une légère lymphocytose. La même polynucléose s'observe après un repas de graisse. Le repas des hydro-carbones provoque, au contraire, une faible leucocytose lymphocytaire.

Il nous reste encore à mentionner les travaux les plus récents sur la question.

En 1905, paraît un travail très intéressant et documenté de Nicolas (40), et Cot (40), et la thèse de ce dernier. Japhé (38) prétendait que « la leucocytose ne se comporte pas autrement que les autres phénomènes physiologiques tels que la température, le pouls, la respiration et fournit même aux jours de jeûne des oscillations périodiques. L'hyper-leucocytose digestive n'est pas une partie constitutive de l'absorption de l'albumine, mais elle est un phénomène concomitant, plus ou moins accessoire ». Des idées pareilles ont été émises par P. Vansteenberghe (28) et M. Breton (28) : « Indépendamment de toute influence digestive, disent-ils, il y avait aux différentes heures de la journée des changements dans la formule leucocytaire de l'individu, ceux-ci étant sans doute sous la dépendance des habitudes et des besoins physiologiques. » Il existe normalement à l'état de jeûne et aux différentes heures du jour des variations leucocytaires. » Nicolas (40) et Cot (40) concluent de leurs expériences que « chez le chien, soumis à l'abstinence, on n'observe pas, en règle générale, de variations leucocytaires aux heures correspondantes aux périodes digestives habituelles ; cependant il nous est arrivé, disent-ils, de rencontrer sur un animal à jeûn une hyperleucocytose indubitable ».

Les expériences faites sur des chiens normaux et sur un chien splenectomisé, leur ont montré que

« chez le chien, au cours de la digestion il existe des variations leucocytaires évidentes surtout chez certains animaux ».

« Cette hyperleucocytose n'est pas la même après l'ingestion de tous les aliments. On peut ranger les aliments dans l'ordre décroissant suivant, au point de vue de l'intensité de l'hyper-leucocytose qu'ils déterminent : viande de bœuf crue, graisse, lait, viande de bœuf cuite.

» La leucocytose n'atteint pas nécessairement le même degré chez tous les animaux avec le même aliment.

» Pendant l'hyperleucocytose digestive, les rapports des diverses variétés des leucocytes sont peu modifiés. »

Enfin, « la splénectomie ancienne, datant de trois mois, n'a pas paru influencer la leucocytose digestive et les courbes leucocytaires du chien splénectomisé, obtenus pendant la digestion ou à l'état de jeune ne diffèrent pas de celles des chiens normaux ».

Tous les auteurs étudient seulement la *leucocytose* digestive. Il faut pourtant noter que dès le début de l'étude de cette question, les auteurs français ont indiqué que bien fréquemment il se produit une baisse leucocytaire tout de suite après le repas (voir Grancher (3), Dubrisay (7) et Bouchut) (7). Plus tard les auteurs préoccupés de la recherche de la leucocytose passent sous silence les cas, il est vrai, rares, où la réaction sanguine débutait par une baisse immédiate des leucocytes après le repas (dans 2 cas

de 12 expériences de Limbeck (30) par exemple). Nous avons vu que dans les trois expériences de Horbaczewsky (29) ce phénomène a été absolument constant ; ce n'est que vers la quatrième ou cinquième heure que la courbe leucocytaire s'élevait pour donner lieu à une leucocytose bien franche.

Les auteurs russes sont les premiers, paraît-il, qui aient étudié cette hypoleucocytose digestive.

Ainsi Tikhonoff (41) dans sa thèse conclut que « la leucocytose digestive, qui a lieu ordinairement trois ou quatre heures après le repas, est précédée dans la majorité des cas d'une baisse du nombre des globules blancs pendant la première heure, qui suit le repas. »

Mais cette question de l'hypo-leucocytose est étudiée surtout par N. Syrensky (39). C'est lui enfin qui étudie le premier la leucocytolyse digestive d'après les « formes de dissolution » des globules blancs.

Sous le nom « des formes de dissolution » des globules blancs, E.-.E Botkine (42), qui a créé ce terme, entend les modifications leucocytaires qu'on observe sur des préparations des frottis de sang coloré et du sang frais, étalé sur une lamelle et examiné dans la chambre humide. L'étude minutieuse de ces modifications surtout sur les sujets atteints des maladies, comme la pneumonie, la fièvre typhoïde, etc., a permis à E.-S. Botkine d'affirmer qu'il ne s'agit pas ici d'une destruction, mais d'une véritable dissolution leucocytaire, résultant « d'un

processus physico-chimique complexe, qui a lieu entre le plasma sanguin et les globules blancs, processus dans lequel un des deux corps disparaît dans l'autre, processus qui est intense dans une goutte de sang, retirée d'un organisme dont la température est élevée ; processus qui demande pour s'accomplir plus énergiquement cette température élevée ; processus enfin, qui a sa limite — on dirait de saturation, — qui est différente pour les différents états physiologiques et pathologiques de l'organisme, qui a fourni le sang. En un mot, nous observons, on peut le dire, un processus de dissolution des leucocytes dans le plasma sanguin, un processus qu'il est juste d'appeler « la leucocytolyse ».

E.-S. Botkine (42) a différencié quatre types de dissolution leucocytaire : « Le premier est celui, dit il, où le noyau commence à se dissoudre dans le protoplasma et à se colorer plus faiblement que ce dernier par un colorant basique : le protoplasma à son tour se transforme rapidement en un anneau étroit intensivement coloré ; cette transformation se fait, comme je l'ai remarqué, grâce à la fonte des pseudopodes, formés par les leucocytes. Dans le second type de dissolution le noyau reste nettement isolé du protoplasma, il est intensivement coloré par le colorant basique, tandis que le protoplasma, en se gonflant, l'entoure comme un large manchon, dans lequel apparaissent par-ci, par-là, des vacuoles au fur et à mesure de sa dissolution. Le troisième type de la dissolution présente une combinaison de deux

premiers : le protoplasma de coloration pâle entoure d'un manchon gonflé, un noyau plus foncé qui s'est dissous à son intérieur comme c'est le cas dans le premier type. Dans le quatrième le noyau est bien différencié du protoplasma ; ces deux parties de la cellule se gonflent et il arrive que le protoplasma se transforme peu à peu, par petites parcelles, dans une substance qui ne se colore plus ni par un colorant acide ni par le basique (les leucocytes « transparents »). »

Les travaux des frères E.-S. et S.-S. Botkine et de ceux qui les ont suivis, ont largement contribué en Russie à appuyer et à développer la théorie de la leucocytolyse.

N. Syrensky (39) a fait en tout 43 expériences sur 23 sujets normaux ; dans 13 expériences il a étudié des modifications sanguines après un repas mixte et 10 expériences pour chaque série de repas, composé uniquement des albumines, de graisse ou des hydrocarbones. Dans les 31 expériences il s'agissait des adultes et dans les 12 expériences il a examiné les enfants de onze à treize ans.

Le jeûne préalable de douze à quatorze heures a été de règle. La première numération leucocytaire a été faite avant, les suivantes dans des intervalles plus ou moins rapprochés après le repas. Pour bien saisir la phase d'hypoleucocytose, après le repas il a pris l'habitude de procéder pendant la première heure à deux et même trois examens, vingt minutes, quarante minutes et une heure après le repas.

Enfin la formule leucocytaire était faite d'après l'examen de 1.000 globules blancs.

Les conclusions du travail de N. Syrensky se résument ainsi qu'il suit :

Dans les 13 expériences avec le repas mixte il observe dix fois une hypoleucocytose au bout d'une heure après le repas : le chiffre maxima de cette baisse est 3.366 globules blancs et minima 339. La leucocytose est observée douze fois ; sa moyenne est 2.110 globules blancs ou 35,5 o/o d'augmentation du chiffre leucocytaire de la normocytose (1) ; le maximum de l'augmentation est 6.392 globules et le minimum 1.128 globules. Le *summum* de la leucocytose s'observe le plus fréquemment 4 heures après le repas. Dans 6 cas la leucocytose a été franchement polynucléaire, dans les six autres on a observé avec la polynucléose une légère lymphocytose.

Il est facile de constater sur les tracés graphiques dont l'auteur fait suivre chaque série d'expériences et qui représentent la courbe du nombre total des leucocytes et celle des « formes de dissolution » des globules blancs que ces deux courbes sont presque complètement superposables ; l'apparition la plus abondante des formes de dissolution coïncide invariablement avec la leucocytose la plus intense ; *tout au contraire, dans les cas où il existe une hypoleucocytose franche, bien prononcée, la quantité des formes de dissolution*

1. Il appelle normocytose le chiffre des leucocytes après un jeûne et avant le repas.

diminue, disparaît presque, comme cela s'observe par exemple dans l'expérience n° 7 où la baisse leucocytaire est de 2.576 globules. Ce fait est très intéressant et nous le soulignons ici pour y revenir plus tard quand nous exposerons nos expériences.

Dans les 10 expériences avec un repas albumineux l'hypoleucocytose est observée dans quelques cas déjà au bout de vingt minutes ; son chiffre maximal a été de 2.482 et minimal de 376 ; deux fois elle n'a pas existé du tout. Quant à l'hyperleucocytose elle s'observait dans tous les cas ; sa moyenne était de 3.837 globules ou 62 o/o de chiffre de normocytose. Le chiffre minimal était de 1.692 leucocytes et le maximal de 7.407 globules blancs. Le *summum* de la leucocytose tombait aussi sur la quatrième heure. La leucocytose a été dans ces expériences nettement polynucléaire. La leucocytolyse, étudiée d'après la présence plus ou moins grande des formes de dissolution des globules blancs, s'observait surtout pendant la leucocytose : les deux courbes se superposaient exactement.

Dix expériences avec un repas d'hydrocarbones ont donné des résultats bien différents de ceux obtenus dans les deux précédentes séries : huit fois la leucocytose digestive a été absente et deux fois elle a été peu prononcée (21,1 o/o et 17,23 o/o du chiffre de normocytose), le moment de son apparition a été trois et quatre heure après le repas. Au point de vue morphologique c'était une *lymphocytose*. La courbe

leucocytaire baissait rapidement après le repas sans se relever ensuite.

Il ne s'est pas produit de leucocytolyse digestive dans le sens de l'augmentation des formes de dissolution leucocytaire.

Enfin la dernière série des expériences a donné des résultats suivants : l'hypoleucocytose a été inconstante (absente trois fois) et relativement peu prononcée : son chiffre maximal a été de 1.961 globules et minimal de 200 globules.

La leucocytose cette fois polynucléaire, n'était pas constante (six fois sur dix) ; son maximum était de 4.681 globules en plus, et le minimum de 1.392 globules en plus de normocytose. La moyenne de l'augmentation du chiffre des leucocytes était 1.455 globules ou 24,19 o/o du chiffre initial. Les formes de dissolution prédominaient pendant la leucocytose, elles étaient nombreuses. La courbe leucocytaire et celle des formes de dissolution se correspondaient et faisaient des zigzags sur le tracé graphique.

En résumé N. Syrenski (39) constate qu'il existe des variations individuelles dans la réaction sanguine après le repas, que la première réaction est l'hypoleucocytose qui fait place ensuite à l'augmentation totale du nombre des leucocytes aux dépens des polynucléaires neutrophiles dans le cas de nourriture albumineuse et graisseuse et des lymphocytes dans un repas des hydrocarbones ; la leucocytolyse est la plus intense après le repas des albumines, elle est plus faible après celui de graisse et enfin elle

est tout à fait faible après le repas composé des hydrocarbones. Rappelons encore une fois que la leucocytolyse, jugée d'après l'abondance des formes de dissolution de E.-S. Botkine, est maximale juste au moment de la leucocytose.

Dans sa thèse « sur la leucocytolyse », parue en 1911, J. J. Manoukhine (43) étudie, lui aussi, la leucocytolyse digestive, d'après le procédé inventé par lui, procédé qui diffère de celui de E.-S. Botkine en ce que J.-J. Manoukhine (43) juge de l'existence de la leucocytolyse dans le sang d'après l'étude des propriétés leucocytolytiques des sérums recueillis au moment voulu. D'après lui ces propriétés du sérum sont dues à deux ferments : la leucocytolysine et l'antileucocytolysine. Nous nous bornerons à traduire textuellement les parties essentielles de son travail sur la leucocytolyse digestive :

Pour la rechercher, il recueillait du sang chez Mme Manoukine et chez lui-même. Ses recherches n'étaient pas suivies d'une étude simultanée des variations dans le nombre et dans la qualité des leucocytes du sang pendant la durée de l'expérience et rien n'a été changé dans les habitudes des sujets en expérience. « On nous sert le dîner, dit-il, vers 6 heures du soir et le déjeuner à midi ; à 3 heures de l'après-midi nous prenons du thé (moi, je prends un verre de thé avec trois morceaux de sucre et un petit pain, ma femme en prend une tasse avec un morceau de sucre, sans pain). Nous sommes habitués à ce régime depuis longtemps. »

EXPÉRIENCE I

24 mai. — Le dîner a duré de 5 h. 55 à 6 h. 10. Le sang pour l'étude des propriétés leucocytolytiques des mélanges des sérums avec les globules blancs, a été pris avant et plusieurs fois après le dîner. (Il compte le nombre des globules blancs une fois tout de suite après les avoir mélangés avec du sérum et une autre vingt-quatre heures après le séjour de ces mélanges à l'étuve. La différence entre ces deux nombres indique la quantité des globules blancs détruits ou en d'autres termes le pouvoir leucocytolytique des sérums étudiés.)

Étude des sérums provenant de J.-J. Manoukhine

Tout de suite :

Sérum recueilli à 5 h. 45...	6.165	globules blancs
— à 6 h. 10...	6.921	—
— à 6 h. 30...	6.366	—
— à 8 h. 05...	7.074	—
— à 9 h. 35...	6.213	—

24 heures après le séjour à l'étuve :

Sérum de 5 h. 45....	4.548	ou	26,2 o/o	des gl. détruits
— de 6 h. 10....	7.023	ou	0 o/o	—
— de 6 h. 30....	4.194	ou	34,1 o/o	—
— de 8 h. 05....	6.417	ou	9,2 o/o	—
— de 9 h. 35....	3.942	ou	36,4 o/o	—

Étude des sérums provenant de Mme Manoukhine au cours du même dîner

Tout de suite :

Sérum recueilli à	5 h. 50...	6.426 globules blancs
—	à 6 h. 20...	6.568 —
—	à 7 h.	6.264 —
—	à 8 h. 50...	6.163 —

24 heures après le séjour à l'étuve :

Sérum rec. à	5 h. 50..	6.214 gl. bl. ou	3,3 o/o des gl.	détruit
—	6 h. 20..	3,132 —	52,3 o/o	—
—	7 h. ..	5.961 —	4,8 o/o	—
—	8 h. 50..	6.062 —	0 o/o	—

EXPÉRIENCE II

27 mai. — J.-J. Manoukhine se lève à 9 heures du matin ; à 9 h. 35 il prend un verre de café-crème avec trois morceaux de sucre, sans pain. Le déjeuner a duré de midi à midi dix minutes. A 3 heures il prend toujours du thé.

Le dîner dure de 5 à 6 h. 11.

Étude des sérums provenant de J.-J. Manoukhine

Tout de suite :

Sérum recueilli à	11 h. 45.....	5.557 gl. bl.
—	12 h. 15.....	5.203 —
—	5 h. 55.....	5.052 —
—	6 h. 15.....	4.951 —
—	7 h.	5.355 —
—	8 h. 10.....	5.709 —

24 heures après le séjour à l'étuve :

Sérum rec. à 11 h. 45..	5.658 gl. b.	ou	0 o/o	des gl. détruits.
— 12 h. 15..	5.305	—	0 o/o	—
— 5 h. 55..	5.002	—	0 o/o	—
— 6 h. 15..	4 900	—	0 o/o	—
— 7 h. ..	4.496	—	16 o/o	—
— 8 h. 10..	4.698	—	17 o/o	—

EXPÉRIENCE III

30 mai. — Le diner a duré de 6 heures à 6 h. 16.

Étude des sérums provenant de J.-J. Manoukhine.

Tout de suite :

Sérum recueilli à 5 h. 55.....	6.719	gl. bl.
— 6 h. 55.....	6.618	—
— 8 h. 15.....	7.022	—
— 9 h. 40.....	6.955	—

24 heures après le séjour à l'étuve :

Sérum de 5 h. 55..	6.391 gl. bl.	ou	4,9 o/o	des gl. détruits.
— 6 h. 55..	4.572	—	30,9 o/o	—
— 8 h. 15..	6.037	—	14 o/o	—
— 9 h. 40..	4.926	—	29,1 o/o	—

L'auteur accompagne ces expériences des réflexions suivantes :

« Ces expériences, où j'ai toujours ajouté aux sérums provenant du sang, recueilli chez ma femme et chez moi-même, mes propres globules blancs,

nous montrent qu'on peut constater pendant la digestion les sérums, qui ont le pouvoir leucocytolytique et ceux qui n'en ont pas. »

Plus loin il dit : « quelle est donc la raison d'être de la leucocytolyse, qui a lieu après le repas ? Si nous nous rappelons les expériences faites par nous sur les animaux où la leucocytolyse avait pour but d'apporter à l'organisme le premier secours d'un ordre général, il faut croire que, dans ce cas-là aussi, cette leucocytolyse apparaît dans le but de fixer, de neutraliser des substances nocives qui se mêlent, peut-être, dans une certaine mesure, aux substances nutritives et s'absorbent avec ces dernières au cours de la digestion ?

» En outre, nous émettrons une autre hypothèse ; ne peut-on pas expliquer la leucocytolyse que nous avons observée une fois (expér. I) dans notre sang recueilli immédiatement avant le dîner, par cette même influence psychique sur la sécrétion des ferments leucocytolytiques de l'organisme, qui s'exerce au cours de la digestion et qui fait apparaître, d'après Pavloff, le suc psychique ?

» Il est possible que l'organisme, habitué à sécréter les ferments leucocytolytiques au cours de la digestion, les sécrète dans certains cas uniquement sous l'influence d'une idée de la digestion, l'influence qui se transmet par un intermédiaire du système nerveux à des organes encore inconnus, qui commencent à sécréter la leucocytolysine ? »

Pour terminer la bibliographie de la question de

leucocytose digestive, il nous reste encore de citer le travail tout récent du professeur Charles Richet (44) et P. Lassablière (44) et l'article de Ch. Richet dans *la Presse médicale* de 1913. Dans leur article, paru en 1912 dans *les Archives internationales de Physiologie,* ces auteurs étudient la leucocytose digestive sur les chiens principalement après un repas de viande crue et cuite, de jus de viande et de viande lavée.

Leur méthode de numération globulaire étant tout différente de celle des autres auteurs, il faut nécessairement la savoir pour comprendre leurs chiffres.

Le sang étant pris dans la veine marginale de l'oreille, la numération est faite sur un minimum de 40 carrés de l'hématimètre de Hayem avec dispositif spécial de Nachet. « La moyenne des leucocytes, pour 105 chiens examinés, a été de 10,075 par millimètre cube de sang. Pour simplifier, nous rapporterons toujours nos chiffres non au millimètre cube, mais au 1/100 de millimètre cube. De sorte que nous dirons que notre moyenne a été de 100,75 ou, en chiffres ronds, de 100...

» J'ai adopté une méthode spéciale d'évaluation qui permet de tenir compte à la fois du nombre absolu et du chiffre individuel. Soit le chiffre 120 trouvé chez un chien normal. Après réaction leucotaire, il a, je suppose, 180. Or, je n'inscris pas le chiffre 180 ; mais la moitié de 180, plus la moitié du rapport de 180 à 120, soit 150 ; c'est-à-dire $\frac{150}{2}$, c'est-

à-dire 75. Par conséquent, j'inscrirai le nombre 165, c'est-à-dire (90+75), qui tiendra compte aussi bien, pour moitié, du chiffre absolu 180 et, pour moitié, du rapport entre le chiffre absolu et le chiffre constaté antérieurement chez ce même animal.

» Et, en effet, on ne peut comparer, encore qu'ils aient ce même chiffre absolu 180, deux chiens, qui avaient auparavant, l'un 80, l'autre 120. A celui, qui avait 80, j'attribuerai 90 112,5, c'est-à-dire 202,5 ; à celui qui avait 120, j'attribuerai

$$90 + 75 = 165.$$

Les numérations leucocytaires ont été faites dans des conditions suivantes :

« La veille de l'expérience nous faisons, sur les chiens choisis, une numération qui nous donnait leur chiffre leucocytaire individuel.

« Le jour de l'expérience, cinq à six heures après l'introduction de telles ou telles substances soit dans le sang, soit dans le péritoine, soit dans le tube digestif, comme il sera dit plus loin, nous faisons une autre numération, qui donnait le chiffre leucocytaire du même animal immédiatement après l'expérience... Les résultats des expériences, faites dans ces conditions, ont amené les auteurs à des conclusions que voici :

« J'ai constaté, dit Ch. Richet, chez le chien, bien entendu, que les albuminoïdes sont seuls actifs et que les albumines crues provoquent la leucocytose tandis que les albuminoïdes cuits sont sans action..... La

chair musculaire cuite, ingérée à la dose de 50 gr. par kilo n'a pas provoqué de réaction leucocytaire (104, 140, 80, 77, 131, 110, 55, 65), en moyenne *95* ; tandis que la viande crue, à égale dose de 50 gr. a donné (220, 180, 160, 240, 175, 140, 178, 175, 170, 155, 150), en moyenne *168* ».

Ainsi la viande crue provoque une forte réaction leucocytaire, et la viande cuite n'en provoque pas.

« Or, le travail digestif étant sensiblement le même pour la viande crue et la viande cuite, il *s'ensuit* que *ce n'est pas la digestion même, qui produit la leucocytose digestive.* Puisque cette hyperleucocytose n'est pas due à la digestion de l'albumine, elle ne peut être qu'à la pénétration dans le sang d'albumine hétérogène. Dans cette hypothèse, l'alimentation par la viande crue laisse passer quelques traces de substances solubles, de nature albuminoïde qui, sans être attaquées par les sucs digestifs, pénètrent dans la circulation et déterminent la leucocytose tout comme le ferait une injection intraveineuse. Au contraire, l'alimentation par la viande cuite ne peut fournir de pareilles substances solubles, car toutes les albumines ont été rendues insolubles par la cuisson ».

CHAPITRE II

Court aperçu historique des principales théories qui expliquent l'hypo et l'hyperleucocytose sanguines. — La leucocytolyse. — Technique de Manoukhine.

« Si l'hypotèse de la dissolution des globules blancs dans le plasma sanguin est déjà vieille, dit E. Botkine (12), dans son article de 1898,. la notion de cette dissolution non seulement ne se transmet pas, comme maxime, d'une génération à une autre, non seulement n'a pas pénétré pour ainsi dire, dans notre corps et notre âme, mais elle n'est même pas jusqu'ici admise par tout le monde. Tout au contraire, quand Löwit a, il y a cinq ans, essayé d'expliquer par cette théorie le premier moment de la réaction sanguine sur une pénétration soit accidentelle, soit artificielle, dans le sang des diverses substances albuminoïdes en disant que l'appauvrissement du sang en globules blancs est dû à leur dissolution, qu'il a appelée la « leucolyse », cette explication a provoqué une foule d'objections et une série de travaux pour la contester.

D'abord, on a supposé que les globules blancs,

sont peu nombreux dans le sang, parce qu'il s'enfuient dans les organes parenchymateux et, surtout, dans le foie ; ensuite, on s'est efforcé de prouver que cet appauvrissement du sang en globules est dû tout simplement à leur répartition inégale dans le torrent sanguin, les globules blancs, s'accumulant dans les vaisseaux profonds et pour cela même, se trouvant en faible quantité dans les vaisseaux périphériques ; enfin, on a admis qu'ils se cachent dans les capillaires des poumons et, pour solidifier cette hypothèse, on a supposé la participation dans ce phénomène de la chimiotaxie. Ainsi donc, une hypothèse remplaçait une autre, parce que la précédente ne tenait pas devant la première vérification, seule la théorie de la leucolyse conserve ses droits sur l'existence. Disons plus, les adversaires mêmes les plus résolus de cette théorie, sont obligés de compter avec elle, et le mot « leucocytolyse » que j'ai proposé et qui voulait dire que le fait de la dissolution leucocytaire dans le sang n'est qu'un phénomène physiologique, a conquis immédiatement le droit de cité dans la littérature. Cette résistance de la théorie de la leucolyse s'explique fort bien par ce fait qu'elle est basée sur un phénomène physiologique indiscutable ».

Ces paroles du savant russe, qui a consacré son activité scientifique à l'étude de la leucocytolyse, sont justes même en 1914.

Nous allons démontrer la justesse de ces vues dans notre court aperçu historique des principales théories proposées pour expliquer la réaction leuco-

cytaire au cours des injections expérimentales des substances étrangères dans le sang. (On en trouvera la bibliographie complète dans la thèse de Manoukhine qui a fait une étude très détaillée et critique de la question de l'hypo et l'hyperleucocytose sanguine). Cela fait, nous passerons ensuite à l'étude de la technique employée par Manoukhine, technique qui était en même temps la nôtre.

Passons tout d'abord à la théorie qui explique ces deux phénomènes sanguins par la distribution inégale des globules blancs dans le système circulatoire.

Elle a été formulée pour la première fois par Rieder (31) et surtout par son élève Schultz (32).

Rieder (31) a entrepris une série d'expériences destinées à élucider le mécanisme de la leucocytose expérimentale. Dans quatre expériences il a eu l'idée d'examiner le sang dans les différents vaisseaux sanguins au point de vue de la quantité des globules blancs qui s'y trouvaient.

Comme exemple citons l'expérience suivante : il injecte à un lapin 1 centimètre cube de protéine bactérienne dans une veine de l'oreille. Six heures après il constate 44.200 globules dans cette veine, huit heures et demi leur nombre est déjà de 59.400 tandis que dans une artère de l'oreille il est de 36.600. *Il tue rapidement le lapin en expérience* et examine le sang dans la veine cave, où il constate le nombre des globules qui est de 5.900 et dans l'aorte, 6.200. Les quatre expériences de ce genre lui suggèrent la conclusion que le sang des différentes régions de

l'animal normal ne contient pas un nombre égal de globules blancs, le sang périphérique étant beaucoup plus riche en leucocytes.

« Quant à l'origine de la leucocytose, dit-il plus loin, les recherches expérimentales n'ont point montré que l'augmentation des globules blancs soit due à une pénétration exagérée de ces éléments des organes hématopoïétiques dans le sang... il est beaucoup plus probable que la leucocytose dépend d'une augmentation faible de la quantité totale des leucocytes du sang avec leur répartition inégale dans les différents systèmes : leur nombre est plus grand dans les vaisseaux périphériques que partout ailleurs.

» L'augmentation et la diminution du nombre des leucocytes sera liée, d'après cette théorie, seulement à leur nombre anormal dans les vaisseaux périphériques. Au cours des processus inflammatoires les bactéries aussi bien que les cellules des organes se détruisent et meurent. Ces cellules abandonnent dans le tissu certaines substances, qui pénètrent ensuite dans le lymphe et le sang et y provoquent par un mécanisme inconnu une répartition inégale des globules blancs dans le système sanguin ».

Schultz (32) en ayant recours à la même méthode que Rieder, examine, lui aussi, le sang des différents vaisseaux sanguins (cœur gauche, veines stomacales, veine rénale, veine porte, hépatique, fémorale) et confirme les conclusions de son maître. Pour lui « la leucocytose n'existe pas comme expression d'une

augmentation absolue du nombre des globules blancs » ; elle n'est qu'un phénomène local et il définit ainsi le mot leucocytose : « la leucocytose est un état de l'organisme, dans lequel il se produit une répartition des leucocytes préexistants dans le sang de manière à se présenter dans les vaisseaux périphériques en quantité beaucoup plus considérable que dans les grandes veines centrales, où ils séjournent à l'état normal ».

Cette théorie a été battue en brèche par les travaux allemands et ceux des élèves de Ouskoff. Ainsi par exemple, en 1895, Semakine (45) montre dans sa thèse que les conclusions des auteurs précédents sont dues à une mauvaise technique, le sang étant examiné sur des cadavres. Ayant répété les expériences de ces auteurs mais avec une technique convenable, Semakine (45) arrive à des conclusions opposées, à savoir, que la répartition des globules blancs dans les différents vaisseaux sanguins est partout presque la même et que le phénomène de la leucocytose et de l' « aleucocytose » (hypoleucocytose), a lieu.

En somme, il arrive aux mêmes conclusions que Lowit (46), Goldscheider (47) et Jacob (47) et plus tard Omeliansky (48), Jabotinsky (49) et tant d'autres.

Cette théorie est bien voisine d'une autre qui explique la leucocytose par le phénomène de la chimiotaxie.

Déjà Rieder (31), pour expliquer cette répartition inégale des globules blancs dans les différents vais-

seaux, qu'il prétend d'avoir constaté, a eu recours aux phénomènes chimiotactiques : « Nous pouvons nous présenter que la plupart des leucocytes, qui circulent dans le sang, sont attirés vers le *locus laesionis*, grâce à quoi le sang s'appauvrit en globules blancs. Ensuite, au moment où, après un intervalle prolongé du temps, les substances, qui ont une chimiotaxie positive, c'est-à-dire celles qui attirent les leucocytes, pénètrent dans le sang, ces substances amènent l'apparition d'un grand nombre des globules blancs. »

C'est surtout dans les travaux de Goldscheider (47) et Jacob (47) que cette théorie chimiotactique est formulée. Tandis que Rieder (31) se contentait à affirmer une répartition inégale des globules blancs dans les différents vaisseaux, ces auteurs affirment, après l'examen de plusieurs organes tels que les poumons, le foie, la rate, la moelle osseuse, pris pendant l'hypoleucocytose, que « l'hypoleucocytose, paraît-il, consiste en ce que les leucocytes et principalement les polynucléaires sont emportés dans les capillaires et dans les petits vaisseaux de certains organes et y sont retenus : la dissolution des globules, si elle existe vraiment, joue en tout cas un rôle secondaire ».

Parmi les organes, qui retiennent les leucocytes, se trouvent surtout les poumons, tandis que dans le foie, la rate et la moelle osseuse il était impossible de constater les modifications observées dans les poumons. De la sorte, l'hypoleucocytose dépend, pour

ces auteurs, de ce que les substances injectées dans le sang ont par rapport aux leucocytes une chimiotaxie négative, grâce à laquelle ces derniers s'enfuient dans les organes internes. Ces interprétations ont rencontré une vive opposition de la part de l'école de Ouskoff. Un travail fort intéressant et précis, quant à sa technique, a été fait par Jabotinsky (49).

Cet auteur attaque les conclusions de Goldscheider (47) et Jacob (47) et celles de Rieder (31). Leurs conclusions sont dues, pour Jabotinsky (49), à une technique qui n'est pas du tout précise et laisse beaucoup à désirer.

Le seul fait de l'ouverture du thorax avec affaissement consécutif des poumons amène un tel trouble dans la circulation pulmonaire qu'il suffit largement pour expliquer toutes les modifications observées dans les poumons ainsi recueillis et examinés. Par des expériences directes, il montre que la pénétration de l'air dans les cavités pleurales sans injection des substances dans le sang peut ramener le chiffre des globules blancs, qui était de 8.594 avant ce pneumothorax double, au chiffre de 4.267 une minute après. Par une série d'expériences de contrôle où il écarte toutes les causes d'erreur, il démontre que le nombre des leucocytes, qui se trouvent sur la préparation des poumons pris pendant l'hypoleucocytose, est le même ou plutôt moindre que dans les poumons de contrôle.

En dehors d'une critique des faits, Jabotinsky (49), semble-t-il, apporte des considérations très justes en

ce qui concerne la possibilité d'appliquer la théorie chimiotactique aux phénomènes d'hypo et d'hyperleucocytose.

Rieder est obligé de recourir au « lieu de lésion » même pour les cas où l'injection (des protéines végétales et animales ,entre autres), était faite directement dans le sang. Pour Goldscheider (15) et Jacob (47) l'hypoleucytose est un résultat de chimiotaxie négative. tandis que les substances, qu'on injecte dans le sang (hémi-albumose térébenthine papaïotine peptomose) sont classées par les auteurs, qui se sont occupés de la question, comme ayant une chimiotaxie positive ou au moins étant indifférentes à ce point de vue.

Les phénomènes de la chimiotaxie ont été observés en dehors du torrent circulatoire. La question se pose : comment peut-on appliquer la chimiotaxie aux phénomènes, à l'hypo et l'hyperleucocytose en l'espèce, qui se produisent dans le torrent circulatoire, c'est-à dire dans les conditions physiques tout à fait dissemblables. Les leucocytes sont entourés de tous les côtés par des substances qui sont considérablement diluées et partout également réparties ; dans des conditions semblables, les phénomènes de la chimiotaxie, en général, et de chimiotaxie négative, en particulier, ne peuvent pas apparaître.

Il nous semble que ces considérations sont suffisamment solides pour pouvoir conclure avec lui que la théorie chimiotactique est tout à fait insuffisante pour expliquer l'hypo et l'hyperleucocytose sanguines.

consécutives à des injections intraveineuses des diverses substances.

Si nous ne mentionnons pas ici les nombreux travaux des partisans de cette théorie, c'est qu'ils n'apportent pas de nouveaux arguments et qu'ils sont faits avec la même technique.

Une position intermédiaire entre les partisans de théorie chimiotactique pure et la théorie que défend Werigo occupent les auteurs qui, comme Tschistovitsch (50), tout en admettant la répartition égale des globules blancs dans tous les grands vaisseaux sanguins affirment qu'elle n'a pas lieu dans les capillaires des organes internes et surtout des poumons. « Pendant l'hypoleucocytose, dit cet auteur, provoquée par une injection intraveineuse des solutions de peptone et de tuberculine, se produit une accumulation considérable des polynucléaires, principalement dans les capillaires des poumons et parfois des autres organes (le foie, la rate). » Quant aux causes de ces accumulations leucocytaires, il souligne la complexité du phénomène, en invoquant les influences de la vaso-constriction : les capillaires pulmonaires ayant subi la vaso-constriction, les leucocytes s'y arrêtent comme sur un filtre.

Ce phénomène de filtration est facilité par des modifications des leucocytes, qui, ayant exercé leur fonction phagocytaire, augmenteraient de volume et perdraient en grande partie la faculté de se mouvoir.

En outre, l'action chimiotactique des substances injectées jouerait un certain rôle qu'il est difficile à

préciser. Enfin il est à prévoir qu'un rôle manifeste dans le phénomène de l'hypoleucocytose devrait être attribué aux organes hématopoiétiques, qui se trouveraient en état d'insuffisance fonctionnelle pendant l'hypoleucocytose. Werigo (5) combat dans une série d'articles la chimiotaxie négative en général : « Le fait de la chimiotacxie négative chez les cellules phagocytaires n'est démontré par aucun fait véritablement sérieux. » En étudiant le sang et les organes tels que le foie, la rate à la suite des injections intra-veineuses des bacilles (prodigiosus, pyocyaneus, de Koch, etc.), et des substances tout à fait indifférentes (poudre de carmin), il explique ainsi l'hypo et l'hyperleucocytose sanguines : « Nous pouvons affirmer que la disparition des globules blancs est un effet mécanique. En effet, nous avons vu qu'elle se fait toujours et ne dépend guère ni de propriétés particulières des bactéries injectées, ni de leur état ; dans tous les cas, nous observons le même résultat. Au contraire, si nous injectons un liquide filtré (sans particules insolubles) nous n'observons aucune trace de diminution de leucocytes... Il semble donc que pour provoquer la disparition des globules blancs, il est nécessaire et suffisant que le liquide injecté contienne en suspension des particules insolubles quelconques, qui, arrivant dans le sang, y agisseut en quelque sorte mécaniquement sur les leucocytes· ».... « Les globules blancs disparaissent du sang parce qu'ils

englobent les bactéries et les emportent dans les organes. »

Ainsi, pour cet auteur, la question de l'hypoleucocytose se réduit à la phagocytose intense et immédiate des bactéries injectées avec leur transmission consécutive par les leucocytes, ces véritables protecteurs du sang, principalement dans le foie et moins dans la rate et les poumons. Il en résulte une hypoleucocytose sanguine d'origine purement mécanique. Dans le foie, qui joue un grand rôle dans la lutte de l'organisme contre l'infection, les globules blancs abandonnent les bactéries aux cellules endothéliales et s'éloignent, emportés par le courant du sang. Mais l'hyperleucocytose ne serait pas due simplement au retour des globules blancs des organes internes, *parce qu'elle ne s'observe pas après une injection indifférente de poudre de carmin*, malgré la diminution immédiate du nombre des globules après la pénétration du carmin dans le sang. Force est donc d'admettre que « la leucocytose a lieu par excitation chimique amenant une production nouvelle des leucocytes ».

Notons encore deux travaux : la thèse de Medvedeff (52) et le travail de Nolf (53). Le premier auteur pour expliquer l'hypoleucocytose, admet qu'une injection de peptone provoque des modifications pathologiques plus ou moins grandes des parois vasculaires en relation avec une absorption de peptone par ces parois. Sous l'influence de ces modifications, il se produit une accumulation des leucocytes

au voisinage des parois ainsi lésées, probablement, en vertu de leur sensibilité toute spéciale pour des modifications chimiques de milieu comme cela s'observe pour les vaisseaux d'une région enflammée.

Nolf, après une série d'expériences très compliquées et après avoir montré qu'*in vitro* le peptone ne détruit nullement les globules blancs, arrive à la conclusion qu'il se produit une altération de la paroi vasculaire comme conséquence de son imprégnation par la propeptone. « En même temps qu'elle pénètre l'endothélium vasculaire, dit-il, la propeptone porte aussi son action sur les leucocytes du sang. Il est bien démontré par les expériences de Delezenne (*Arch. phys.*, 1898) que ces derniers réagissent vivement à la présence de la peptone dans le plasma. » « Après l'administration intraveineuse du produit, c'est donc un sang chargé de leucocytes altérés, qui circule dans des canaux dont la paroi est altérée elle aussi. Les rapports de contact entre leucocytes et endothélium sont complètement transformés et la diminution du nombre des leucocytes dans le sang des grosses artères s'explique par une stagnation en d'autres endroits de l'appareil vasculaire causée par une adhérence plus intime entre les globules et l'endothélium. L'hypoleucocytose propeptonique ainsi envisagée devient un phénomène analogue à ceux que les bactériologistes ont étudiés sous le nom d'agglutination. Elle résulterait d'une agglutination incomplète des leuco-

cytes entre eux et avec l'endothélium vasculaire. » D'après Nolf cette agglutination se ferait surtout dans les capillaires des organes tels que le foie, les poumons, etc.

Sans entrer plus en détails dans une exposition de ces différentes théories et de très nombreux travaux, suscités par elle, arrêtons-nous sur une théorie de leucolyse suivant la nomenclature de Lœwit ou de leucocytolyse suivant celle de E.-S. Botkine.

Les partisans de cette théorie admettent depuis les recherches de Lœwit, que l'hypoleucocytose qui suit immédiatement une injection des substances étrangères dans le sang est due à ce que les globules blancs se détruisent par ces substances. Nous avons vu quels étaient les arguments des partisans des théories cités plus haut.

Comment donc argumentent les partisans de la leucocytolyse ? Ces partisans peuvent être divisés en plusieurs groupes suivant les arguments dont ils se servent pour défendre l'existence de la destruction leucocytaire pendant l'hypoleucocytose expérimentale.

Les uns, comme Holtzmann (54), concluent à l'existence de la leucocytolyse en se basant sur l'étude histologique de la rate où ils trouvent une destruction leucocytaire intense pendant l'hypoleucocytose.

Il faut dire que cet auteur a démontré le premier, en 1893, que la rate est un organe leucocytolytique. Ayant constaté comme tous les auteurs que la première réaction sur une injection intra-veineuse des

substances étrangères est une hypoleucocytose, Holtzmann injecte cette même substance (essence de térébenthine) dans le parenchyme de la rate et constate que dans ce cas-là, « l'aleucocytose est même plus prononcée ». Il en conclut « avec quelque certitude que la rate joue un certain rôle dans le phénomène de la formation de l'aleucocytose ». *En privant le chien et le lapin de leur rate, il fait voir que l'injection de l'essence térébenthine n'est plus suivie de l'hypoleucocytose.* Tout au contraire, on y observe une leucocytose immédiate. Il observe presque la même chose après une injection des bactéries charbonneuses. D'autre part, l'examen histologique de la rate lui montre que « les cellules sont à diverses périodes de destruction ; on en trouve la preuve dans les modifications subies par les noyaux et, en partie, par le protoplasma même. Les cellules détruites pouvaient avoir deux origines : elles pouvaient être apportées par le courant sanguin ou être le résultat de la destruction du tissu de la rate même. Le détritus transporté du sang est évidemment en relation directe avec la diminution du nombre des globules blancs du sang. La rate étant éliminée, il n'y a plus dans l'organisme un des grands réservoirs des globules blancs, et il n'y a plus d'endroit, sauf les vaisseaux sanguins, où ils puissent périr sous l'influence de l'essence de térébenthine ».

Tous ces faits, conclut l'auteur, « nous donnent quelques raisons de reconnaître que le phénomène que nous avons appelé aleucocytose a son origine

dans la leucocytose de Lœwit, et elles nous fournissent en même temps un point d'appui dans l'explication du rôle de la rate dans l'aleucocytose ».

Les autres arrivent à la leucocytolyse par élimination et par analogie avec des phénomènes *in vitro* Ainsi par exemple Delezenne (55), ayant noté que l'hypoleucocytose apparaît déjà trente secondes à une minute après l'injection de peptone, s'exprime ainsi : « Il semble difficile d'expliquer l'hypoleucocytose par le passage des globules dans les tissus si l'on tenait compte de ce fait que trente secondes ou une minute après l'injection de peptone, la plupart de ces éléments ont déjà disparu du sang. » En supprimant la circulation dans l'aorte abdominale, il observe l'hypoleucocytose après injection de peptone et confirme par cette expérience directe sa manière de voir. Puis par des expériences *in vitro* il constate que dans les échantillons de sang additionnés d'une quantité de la peptone équivalente à celle qu'on trouverait dans le sang de l'animal injecté, le nombre des leucocytes est minime par rapport à celui des échantillons de contrôle additionnés de quantité égale de sérum physiologique. Cette constatation lui permet de conclure que « l'hypoleucocytose provoquée par les injections de peptone ou des autres agents anticoagulants doit, au moins pour la plus grande part, être rapportée à l'action dissolvante exercée par ces agents sur les leucocytes ». Mais puisque la destruction leucocytaire *in vitro* est toujours moins prononcée que *in vivo* (le nombre des

leucocytes étant toujours moindre dans le sang de l'animal injecté), Delezenne (55) fait intervenir l'action adjuvante de la chute de pression artérielle consécutive à l'administration intra-veineuse de peptone.

D'autres encore, comme Rubinaeto (56), Albert Robin (57), ses élèves, etc., confirment le fait d'une leucocytolyse en constatant l'existence d'un parallélisme du taux d'acide urique dans l'urine et de certaines variations quantitatives et qualitatives des globules blancs.

C'est ainsi que Rubinaeto (50) étudie dans les cas des pneumonies grippales, des brocho-pneumonies, des ankylostomanémies le taux de l'acide urique excrété parallèlement avec l'étude morphologique des leucocytes. « Horbaczewski, écrit-il, émit l'hypothèse que l'acide urique soit un produit de la destruction, dans les différents tissus, des éléments cellulaires renfermant des nucléines et spécialement de la destruction des leucocytes appartenant à un tissu très labile, tel que le sang. En effet, parallèlement à l'augmentation et à la diminution des leucocytes, il constatait un accroisement et une diminution conforme dans l'excrétion de l'acide urique.

» Mais à la théorie de Horbaczewski manquait une preuve directe pour la démontration : on aurait souhaité, dit Richter, que l'augmentation de l'acide urique n'eut pas coïncidé avec le point élevé de leucocytose, mais qu'elle fut plutôt constatable avec la diminution consécutive due à la leucolyse. Et c'est dans un tel sens que Kühnau et Richter cherchent

d'appuyer la théorie de Horbaczewski, des observations desquels il découle, précisément, qu'une élévation de la quantité d'acide urique excrémentiel fait suite à une chute de la courbe leucocytaire. » L'auteur juge de la présence d'une leucolyse suivant qu'il trouve sur des lames du sang coloré un plus ou moins grand nombre des « leucocytes en destruction ».

Il confirme dans son travail les conclusions de deux précédents auteurs cités par lui. « Nous trouvons, dit-il, l'excrétion de l'acide urique augmentée là où il existe dans le sang circulant des leucocytes, qui, par leurs caractères morphologiques, doivent être rangés parmi les formes en destruction. »

De même A. Robin (57) et ses élèves trouvent à la suite des injections des ferments métalliques une augmentation de l'acide urique d'une part et une diminution du nombre des globules blancs de l'autre. Pour eux, celle-là est la conséquence de celle-ci ; la diminution du nombre leucocytaire devait donc être interprétée comme leur destruction. Tandis que les auteurs précédemment cités donnent des preuves indirectes de l'interprétation leucocytolytique de l'hypoleucytose, les auteurs comme les frères S.-S et E.-S Botkine, apportent des preuves directes de cette leucocytolyse, en insistant sur l'importance d'une étude morphologique des leucocytes en voie de dissolution. « On ne doit pas passer sous silence, dit E. Botkine (42), ces formations pâles et peu présentables pour cette unique raison qu'elles sont pâles et peu présentables :

il faut, au contraire, les considérer comme signes des modifications importantes de sang dont la valeur et la signification sera d'autant plus grande et claire que nos connaissances en chimie du sang seront plus solides ». L'étude systématique des formes de dissolution et des types, suivant lesquels se produit cette dissolution aussi bien que leur pourcentage par rapport aux formes normales de leucocytes a permis à E.-S. Botkine de suivre la leucocytolyse et son intensité dans les différents états physiologiques et pathologiques. Mais cette étude lui a permis de voir aussi qu'il n'existe pas de parallélisme entre la marche de la leucocytolyse dans l'organisme et de la dissolution des leucocytes, observée en dehors de lui. « Si la dissolution des globules blancs dans l'organisme au cours de la fièvre typhoïde est accélérée, dit-il, en comparaison avec celle de la pneumonie, il s'ensuit que le plasma d'un typhique doit être plus saturé des produits de leur dissolution que celui d'un pneumonique, et la leucocytolyse en dehors de l'organisme aura une marche plus ralentie dans le plasma d'un typhique que dans le plasma d'un pneumonique. Mes recherches antérieures sur la leucocytolyse confirment cette manière de voir : le pourcentage le plus élevé des formes dissoutes de globules blancs en dehors de l'organisme est justement observé dans le sang d'un pneumonique avec une forte leucocytose, et le pourcentage minime dans celui d'un typhique chez lequel le nombre des globules blancs de sang est très abaissé. »

Ainsi donc, tout en étant plus direct que les autres, ce moyen de constater et de suivre la marche de la leucocytolyse ne nous permet de nous rendre compte que de l'intensité du phénomène, la leucocytolyse intense avec dissolution rapide et complète des globules blancs laissant peu de places pour les formes intermédiaires d'une dissolution incomplète des leucocytes. Et à ce point de vue l'étude des formes de dissolution des leucocytes peut être considérée à certain degré comme un moyen indirect de démonstration de l'existence d'une leucocytolyse dans le sang étudié.

Pour parer à cet inconvient J.-J. Manoukhine (43) entreprend dès 1903 sur la proposition de S.S. Botkine une série d'études dans une nouvelle direction ; il part de l'idée que chaque fois où il y a lieu de soupçonner une leucocytolyse dans le sang, les échantillons recueillis des sérums ou des plasma auraient pour propriété de dissoudre les globules blancs ajoutés, auraient, en un mot, un certain pouvoir leucocytolytique qu'on pourrait mesurer exactement au moment voulu. Ainsi serait réalisée une méthode directe de l'étude de la leucocytolyse.

Dans sa thèse J.-J. Manoukhine (43) expose longuement sa technique : il fallait tout d'abord choisir une substance *anticoagulante*, qui aurait pour propriété de ne pas détruire les globules blancs par elle-même. C'est un point capital, étant donné que la méthode consisterait en la numération des globules blancs dans des mélanges de sérum à examiner, de

substance anticoagulante et de sang, porteur des globules blancs. Ces numérations devraient être faites tout de suite après la formation du mélange et plus tard, dans certains intervalles de temps après son séjour à l'étuve à 37 degrés (dans les expérience de J.-J. Manoukhine trois heures et vingt-quatre heures après). La différence des chiffres obtenus indiquerait le pouvoir leucocytolytique du sérum donné. Après une étude très laborieuse, l'auteur s'arrête sur le citrate de soude et l'oxalate d'ammoniaque. Ces sels, dissous dans du sérum physiologique, ne détruisent nullement les globules blancs, si on les ajoute dans les porportions suivantes : 0 gr. 004-0 gr. 005 d'oxalate d'ammoniaque d'une solution stérile dans du sérum physiologique à 1-2 o/o, ou 0 gr. 008-0 gr. 0085 de citrate de soude de solution stérile dans du sérum physiologique à 1,5; 2 ou 3 o/o.

Ces sels, pris dans d'autres doses, détruisent pour leur propre compte les globules blancs au bout de vingt-quatre heures de séjour à l'étuve ou n'arrêtent pas la coagulation des mélanges. Il ne suffit pas d'ajouter ces quantités de substances anticoagulantes seulement au sang, porteur des globules blancs, mais il faut les ajouter en calculant pour 1 centimètre cube de mélange de sang et de sérum à étudier.

Puisque la méthode d'évaluation des propriétés leucocytolytiques des sérums est une méthode purement quantitative, J.-J. Manoukhine attache une grande importance au procédé de numération leucocytaire.

Il s'en sert pour ces dernières de l'hématimètre de Thoma-Zeiss.

Ayant aspiré le sang jusqu'au trait I, il remplit le mélangeur de Potain jusqu'au trait 10 avec une solution d'acide acétique au 1/3 o/o. Après avoir bien mélangé le sang et l'acide acétique, il rejette les deux premières gouttes et dépose une des suivantes sur la lame(III, V ou VII gouttes). La goutte déposée, recouverte par la lamelle, doit s'étendre sur toute la rondelle de l'appareil sans que rien n'en tombe dans la rigole. Cinq minutes suffisent pour que les globules blancs soient tombés au fond. Étant donné que « Abbé a démontré par le calcul mathématique et Thoma a confirmé empiriquement que l'erreur dans la numération des leucocytes est inversement proportionnelle au nombre des globules blancs numérés». J.-J. Manoukhine calcule chaque fois au moins 500 globules blancs. Nombreuses numérations de contrôle par la méthode de Thoma, avec un liquide acètique au 1/3 o/o, lui ont montré que l'erreur n'est jamais supérieure à 6 o/o et il choisit ce liquide pour la dilution du sang, malgré les indications de plusieurs auteurs qui montrent que l'acide acétique au 1/3 o/o peut détruire une faible quantité des globules peu résistants. Ce liquide acétique a cet avantage, qu'en détruisant les hématies, il permet de voir très nettement les globules blancs.

« Comme règle générale, dit ensuite l'auteur, j'ai compté les leucocytes dans 100 champs microscopiques, chaque champ ayant le diamètre de 11 côtés

des petites cellules du quadrillage (= 11/20 mill.) et dans les cas, où je n'ai pas trouvé sur cette surface de la chambre mes 500 leucocytes, je les ai comptés sur le reste de la chambre et, comme je l'ai dit plus haut, j'ai passé à la deuxième et troisième chambre. Dans ces cas-là, en commençant la numération sur d'autres chambres, j'ai compté les globules sur toute leur surface sans m'arrêter au chiffre 500 de sorte que le nombre des leucocytes numérés dépassait ordinairement celui indiqué par Thoma et Lyon. La formule de numération des leucocytes, proposée par Thoma, consiste en ceci : prenons notre cas. Nous avons pris le diamètre du champ égal à 11/20 millièmes, donc le rayon de la circonférence sera r = 11/40 millièmes. La surface d'un champ microscopique $P = \pi r^2$, $\pi = 3,1416$ ou $= 3,14$ et $r^2 = \left(\frac{11}{40}\right)^2 = \frac{121}{1600}$

Donc $P = \frac{3,14.121}{1.600}$ millimètres carrés. Un volume d'un champ Q est égal à la surface P, multipliée par la hauteur de la chambre h ($Q = \pi r^2 h$) ; h = 1/10 millimètre. Donc, le volume d'un champ microscopique $Q = \frac{3,14.121}{1600.10} = \frac{3,14.121}{16000}$ millimètres cubes.

Dans ce volume nous comptons les globules blancs du sang dilué, et, par conséquent, le sang total (non dilué) occupera un volume plus petit, c'est-à-dire dans notre dilution de dix fois

$$= \frac{3,14.121}{16000.10} = \frac{3,14.121}{160.000} \text{ mmc.}$$

En comptant les globules blancs dans 100 champs microscopiques, nous obtenons le volume de 100 champs pour le sang non dilué $= \frac{3,14.121.100}{160000} = \frac{3,14.121}{1600}$ mmc.

Supposons maintenant, que nous ayons trouvé dans ce volume de sang n globules blancs. Dans un millimètre cube de sang le nombre des leucocytes (x) sera autant de fois supérieur à n que $\frac{3,14.121}{1600}$ sera contenu dans 1, c'est-à-dire :

$$x : n = 1 : \frac{3,14.121}{1600} ; 1 : \frac{3,14.121}{1600} = \frac{1.600}{3.14\ 121}$$

D'où

$$x : n. \frac{1600}{3,14.121}$$

ou dans un millimètre cube de sang le nombre des globules blancs x est égal $= n. 4,21.$ »

La technique des recherches des propriétés leucocytotilyques dans le sérum sera, en définitive la suivante (1) : On se procure le sang, en l'aspirant avec une seringue stérile de la veine céphalique ou basilique. Si l'on désire, au contraire, pratiquer ces recherches dans le plasma, on aspirera au préalable

---

1. Nous empruntons ici la description de procédé A. de technique de Manoukhine exposée par lui dans *les Archives des maladies du cœur*, etc., n° 6, 1912.

dans la seringue 2 centimètres cubes de solution stérile de citrate de soude, après quoi on aspirera de la veine 7 centimètres cubes de sang dans cette même seringue. Il faut observer cette proportion de sang et de citrate de soude parce que, dans ces conditions, nous avons approximativement 0 gr. 0085 de citrate de soude par centimètre cube de sang. Le sang prélevé à l'aide de la seringue est versé immédiatement dans une éprouvette stérile.

« Si l'on use de sérum, on laisse le sang dans un endroit frais jusqu'à ce que se soit formé le caillot ; après quoi on retire le sérum avec une pipette stérile tamponnée par du coton et munie d'une ampoule de caoutchouc.

»Lorsqu'on se sert du plasma,on centrifuge le sang pendant une demi-heure environ ; puis on aspire le plasma qui s'est formé au-dessus du dépôt des éléments morphologiques du sang, en prenant soin d'en laisser toujours 1 centimètre cube environ au-dessus du dépôt, pour le cas où les leucocytes ne seraient pas complètement précipités. Ensuite on prend une petite éprouvette lavée avec le plus grand soin, stérile, et l'on y met de VI à X gouttes du sérum ou du plasma examiné.

» On prélèvera les gouttes de telle sorte que chacune soit égale à un quart de centimètre cube ; à cet effet, on se servira de pipettes dont XIV gouttes font 1 centimètre cube.

» Il faut ajouter au mélange de sang avec les sérums ou les plasmas une substance anticoagulante, en pre-

nant en considération la quantité de mélange total et non celle du sang seul. Pour déterminer la quantité de substance anticoagulante à ajouter, il faut connaître le volume de chaque goutte de sang, sérum ou plasma. Dans les déterminations que j'ai faites, il s'est trouvé ordinairement qu'une goutte de sang coulant d'une piqûre au doigt était égale à un quatorzième de centimètre cube ; c'est pourquoi, pour la commodité du calcul, on ajoute un nombre de gouttes de sérum et de plasma égal au nombre des gouttes de sang. D'après les recherches que j'ai faites, les leucocytes ne se détruisent pas si l'on ajoute au mélange les quantités de substances anticoagulantes qui seraient nécessaires si le mélange ne comprenait que du sang. Je conseille de prendre les quantités maxima des substances anticoagulantes, notamment 0 gr. 005 d'oxalate d'ammoniaque ou 0 gr. 009 de citrate de soude par centimètre cube de mélange. On ajoute ensuite au mélange préparé par l'éprouvette le sang provenant de la piqûre du doigt (*s'il s'agit d'étudier le sérum ou le plasma humain* Krolunstsky) ; celui-ci doit être lavé avec de l'alcool et de l'éther, et le sang doit couler spontanément de la blessure sans aucune pression ; on tient à cet effet le doigt dans la position horizontale au-dessus de l'éprouvette. On laisse tomber I à II gouttes ou plus de sang, qui ne doivent en aucune façon couler sur la paroi de l'éprouvette, mais tomber directement dans le sérum ou le plasma bien agité auparavant avec la substance anticoagulante. Mais auparavant on a pris soin de compter les leu-

cocytes du sang au mélangeur de Potain, afin de savoir si une certaine quantité de leucocytes n'a pas été détruite, immédiatement après le mélange avec le sérum ou le plasma. Le mélange fait, on l'agite avec soin, mais sans brusquerie.

On compte immédiatement les leucocytes du mélange en l'aspirant dans un mélageur de Potain stérile que l'on plonge dans la partie moyenne de l'éprouvette. On laisse ensuite l'éprouvette à la température de la chambre ou à l'étuve à 37o degrés; il faut prendre soin de la bien tamponner avec du coton, et aussi de la couvrir d'un capuchon en caoutchouc. On peut ne compter les leucocytes dans l'éprouvette qu'une seule fois, au bout de ving-quatre heures ; mais la plupart du temps je comptais les leucocytes déjà au bout de trois heures. »

S'il étudie les sérums ou les plasmas des lapins, la technique est la même avec cette différence que les prises de sang sont faites de la carotide et que le sang à ajouter aux sérums ou aux plasmas étudiés est recueilli de la carotide dans un tube stérile, préalablement rempli de substance anti-coagulante dans une quantité indiquée par lui et nécessaire pour que la destruction des globules blancs n'ait pas lieu. Ce n'est qu'après l'avoir bien agité dans ce tube, qu'on ajoute ce sang avec une pipette aux mélanges des sérums ou des plasmas avec la substance anticoagulante.

Ayant pris connaissance de la technique de

Manoukhine, passons maintenant aux constatations qu'il a faites.

Toutes les expériences dont nous allons parler sont faites sur les lapins. L'auteur leur injecte dans le sang les différentes substances et observe les variations leucocytaires et étudie en même temps suivant la technique ci-dessus les différents échantillons du sérum ou de plasma au point de vue de leurs propriétés leucocytolytiques.

Les substances injectées ont été les suivantes : la peptone de Witte à 2 o/o et à 5 o/o, une émulsion de l'encre de Chine, la toxine les émulsions du staphylocoque pyogène blanc et du diplocoque de Fraenkel, les toxines de bacille d'Eberth, le sérum physiologique à 0,85 o/o.

Ayant constaté que le sérum recueilli pendant l'hypoleucocytose, provoquée par une injection de peptone de Witte, détruit fortement les globules blancs dans les mélanges à l'étuve (jusqu'à 70,6 o/o de tous les globules) tandis que celui recueilli pendant l'hyperleucocytose n'en détruit aucun, l'auteur, qui a commencé son travail guidé par l'hypothèse que la leucocytolyse a lieu grâce à l'apparition dans le sang de nouvelles conditions chimiques, a fait une série de recherches très minutieuses pour voir si la peptone et les autres substances qu'il injectait, détruisaient *in vitro* pour son propre compte les globules blancs. De l'étude, faite dans cette direction, il a résulté que la solution de peptone dans du sérum physiologique ajoutée suivant sa technique au

mélange de sang et de substance anti-coagulante ne détruisait pas les globules blancs après leur séjour à l'étuve pendant vingt-quatre heures.

De la sorte, l'hypoleucocytose, qui suit l'injection de peptone, ne peut pas être expliquée par la destruction des leucocytes par la peptone. Mais puisque le sérum recueilli pendant cette hypoleucocytose acquiert de nouvelles propriétés de détruire les globules blancs *in vitro*, il faut admettre que la peptone intervient d'une façon inconnue en contribuant à l'apparition dans le sang de ces propriétés.

Enfin cette coïncidence de l'hypoleucocytose du sang et de l'apparition à ce moment des propriétés leucocytolytiques dans le sérum lui permet d'expliquer la diminution des leucocytes dans le sang après l'injection de la peptone par leur destruction, effet de ces nouvelles propriétés leucocytolytiques du sang lui-même.

Ainsi, dès le début de ses recherches Manoukhine, se sépare de tout les auteurs qui expliquent la leucocytolyse par une destruction directe des leucocytes due aux substances injectées. Pour lui la cause directe de la destruction est ailleurs, la destruction est pour ainsi dire endogène et non exogène, elle est une propriété de l'organisme lui-même, elle est, enfin, un phénomène physiologique comme l'a affirmé depuis longtemps E.-S. Botkine. On comprendra toute l'importance de cette constatation.

Poursuivant ses recherches, Manoukhine étudie ensuite la nature de ces propriétés leucocytoly-

tiques du sang, découvertes par lui. Sont-ce des ferments qui interviennent dans la leucocytolyse ?

S'il en était ainsi, la température produirait son effet connu. Dans une série d'expériences il étudie l'action de la température sur la leucocytolyse *in vitro*. Il met les mêmes mélanges tantôt à l'étuve à 37 degrés tantôt à la température de glace fondante, tantôt à la température de la chambre.

Il constate que si pour un sérum leucocytolytique déterminé la température optima est 37 degrés (53,1 o/o de globules blancs détruits en moyenne), la température de la chambre est un peu moins favorable (45,9 o/o des globules blancs détruits en moyenne) et la température de glace fondante l'est encore moins (37,9 o/o des globules blancs détruits en moyenne). Mais, comme le remarque l'auteur, cette dépendance des propriétés leucocytolytiques de sérum de la température ambiante n'est pas toujours aussi nette que dans les cas cités, de sorte qu'il est possible parfaitement d'étudier les propriétés leucocytolytiques des sérums à la glacière.

A ce point de vue l'action des températures élevées sur le sérum est beaucoup plus intéressante : les sérums chauffés à 55 degrés pendant une heure ne changent en rien leurs propriétés leucocytoliques, mais leur séjour pendant une heure à 60 degrés fait diminuer notablement la leucocytolyse *in vitro* et enfin les propriétés leucocytolytiques des sérums chauffés pendant un quart d'heure à 70 degrés disparaissent complètement et définitivement. Ainsi en

moyenne, le sérum non chauffé détruit 43,9 o/o des globules blancs, le sérum chauffé une heure à 55 degrés en détruit 47,3 o/o, le sérum chauffé une heure à 60 degrés ne détruit que 24,7 o/o des leucocytes et enfin ce n'est que 9,1 o/o des leucocytes qui seront détruits par le même sérum chauffé un quart d'heure à 70 degrés.

Ensuite si l'on examine le pouvoir leucocytolytique des sérums, trois, cinq, sept, quatorze jours après les avoir recueillis, on constate une diminution de ce pouvoir.

Ainsi, par exemple, après trois à cinq jours le sérum conserve près de la moitié de son pouvoir leucocytolytique, tandis que le même sérum, examiné une ou deux semaines après, n'en garde point. Cette diminution avec le temps du pouvoir leucocytolytique s'observe indifféremment dans toutes les conditions de la température (0 degré, température de chambre, température de 37 degrés). De même le phénomène ne change pas, qu'on garde le sérum à la lumière, dans l'obscurité, séparé du caillot ou avec du caillot sanguin.

Enfin, Manoukhine a examiné dans quelques cas l'influence de dilution du sérum sur son pouvoir leucocytolytique : il résulte de ces expériences que pour faire disparaître le pouvoir leucocytolytique existant dans le sérum non dilué, il faut le diluer au moins 30 fois.

Comme nous l'avons vu, Manoukine a constaté encore que les sérums recueillis pendant l'hyperleu-

cocytose empêchent bien fréquemment la destruction des leucocytes dans les mélanges ; on observe même dans ces cas-là, vingt-quatre heures après le séjour à l'étuve à 37 degrés, un nombre des globules blancs supérieur à celui compté tout de suite.

Il était tout naturel de supposer par analogie avec des ferments sanguins en général qu'il s'agissait dans ce cas non de disparition pure et simple des propriétés leucocytolytiques, mais de l'apparition dans le sang des propriétés opposées.

Par des expériences du même genre, l'auteur constate que le pouvoir empêchant la destruction leucocytaire se montre très nettement à la température de 37 degrés, il est moins net à 0 degré.

Le chauffage du sérum à 70 degrés pendant un quart d'heure en fait disparaître le pouvoir empêchant ; enfin, le temps et la dilution agissent sur lui en ce sens que le sérum, avec le temps, avec la dilution n'empêche plus la destruction des leucocytes : « Ainsi, dit l'auteur, en me basant sur les expériences que j'ai faites et qui confirment complètement l'hypothèse avec laquelle j'ai commencé ce travail, à savoir que les propriétés leucocytolytiques des sérums sont dues aux ferments spéciaux, je propose d'appeler ces ferments des *leucocytolisines*, et les ferments avec propriété opposée, ceux-ci empêchent la destruction des globules blancs, d'*antileucocytolisines*.

Pour démontrer définitivement que les antileucocytolysines sont véritablement des antiferments des

leucocytolysines, il ajoute au sérum qu'il connaît comme leucocytolytique du sérum antileucocytolytique et observe une diminution prononcée du pouvoir leucocytolytique du premier sérum.

Ces expériences *in vitro* et les observations *in vivo*, où il a constaté que l'hypoleucocytose est contemporaine à l'apparition des propriétés leucocytolytiques des sérums et que pendant l'hyperleucocytose ces propriétés diminuent ou disparaissent complètement, sont pour lui une preuve que dans l'organisme les leucocytolisines sont neutralisées par les antileucocytolysines.

Maintenant il s'agissait de résoudre la question de provenance de ces ferments.

Dans sa thèse, il se borne à se rendre compte si ces ferments sont sécrétés par les éléments figurés du sang. A cet effet, il prépare des émulsions des globules blancs après les avoir séparés des globules rouges du sang par un procédé qui lui est propre, et étudie le pouvoir leucocytolytique de ces émulsions se servant de sa technique. Les expériences lui donnent une réponse négative ; les ferments en question ne sont pas sécrétés par les leucocytes. Ils ne sont sécrétés ni par les plaquettes sanguines, ni par les globules rouges du sang.

De nombreux travaux faisaient prévoir que cette sécrétion est due à une activité de certains organes

---

1. Nous renvoyons à ce sujet à la thèse de Manoukhine et à son article paru dans le n° 2 des Archives des maladies du cœur, etc. en 1913 : *les Recherches cliniques sur l'origine des leucocytolysines et des antileucocytolysines.*

internes (1). C'est à Paris que Manoukhine reprend la question. Par un examen du sang d'un leucémique myélogène, traité pour une irradiation de la rate, il constate que les propriétés leucocytol tiques du sérum augmentent après la séance. De même,chez les sujets normaux dont la rate est irradiée pendant dix minutes ,il observe une augmentation presque immédiate du pouvoir leucocytolytique du sérum dont le taux élevé se maintient même le lendemain matin. Par contre,une irradiation du foie, faite dans les mêmes conditions, fait abaisser jusqu'à la dispa rition les propriétés leucocytolyques du sang.

Ainsi donc,deux organes président à la sécrétion des ferments étudiés : *la leucocytolysine est sécrétée par la rate et l'antileucocytolysine par le foie.*

Une question se pose alors : l'hypoleucocytose du sang traduit-elle toujours une leucocytose? Manoukhine a entrepris dans d'autres buts une série des recherches avec injection des émulsions de l'encre de Chine, des staphylocoques et des diplocoques de Frænkel tués ou très affaiblis.

Or, l'injection de ces émulsions n'est pas suivie de leucocytolyse. Les sérums ou les plasma recueillis à des intervalles de temps différents après l'injection et examinés avec sa technique ont montré que leur pouvoir leucocytolytique ne différait en rien de celui des sérums de contrôle.

Il serait intéressant à parcourir les expériences avec l'injection de l'émulsion de l'encre de Chine. En effet, dans ces expériences,l'auteur étudie, comme

dans celles avec l'injection de peptone, les variations du nombre des leucocytes, la formule leucocytaire et le pouvoir leucocytolytique des sérums correspondants.

Comme pour la peptone, l'injection de l'encre de Chine est suivie d'une hypoleucocytose qu'il constate huit-dix minutes après l'injection ; tout comme dans le cas de peptone, cette hypoleucocytose se fait aux dépens des polynucléaires. Trois, six, vingt-quatre heures après l'auteur constate, comme c'est le cas avec injection de la peptone, une hyperleucocytose très prononcée, l'hyperleucocytose polynucléaire. La seule différence entre ces deux cas est que, tandis que les sérums recueillis chez les lapins, qui ont reçu une injection de peptone, accusent un fort pouvoir leucocytolytique dans les échantillons recueillis pendant l'hypoleucocytose, les sérums correspondants des lapins ayant reçu l'encre de Chine ne diffèrent en rien de sérums de contrôle. Disons en passant que dans les mélanges (*in vitro*) la leucocytolyse se fait toujours aux dépens des polynucléaires comme le montre l'étude de la formule leucocytaire faite par Manoukhine tout de suite après avoir mélangé et vingt-quatre heures après le séjour des mélanges à l'étuve.

Nous voyons ainsi que l'hypoleucocytose n'est pas toujours équivalente à la leucocytolyse et que l'hypothèse de Wérigo en explique un certain nombre de cas. De ces constatations une règle générale, ce nous semble, se dégage : *Pour affirmer la leucocytolyse il*

ne suffit pas de constater seulement une hypoleucocytose du sang, il faut encore constater le pouvoir leucocytolytique du sérum correspondant.

Nous arrêterons ici notre court et incomplet exposé du travail de Manoukhine. Car il faut distinguer deux parties dans son travail : une partie purement hématologique, celle que nous avons à peu près exposée, et une autre, où cet auteur s'efforce d'établir le rôle de la leucocytolyse et sa valeur parmi les différents modes de défense de l'organisme, que nous laisserons de côté, étant donné que le sujet de notre travail est tout autre.

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE PREMIER

Avant-Propos

Plusieurs auteurs, dans leurs travaux sur « la leucocytose digestive » citent dans l'historique de la question au même titre que les travaux ayant un rapport direct à cette question, d'autres travaux qui étudient les réactions sanguines à la suite des injections intraveineuses des diverses substances comme peptone, des toxines microbiennes, etc. C'est en s'appuyant surtout sur ces derniers travaux qu'ils expliquent le mécanisme des réactions sanguines après un repas. On peut dire que seule l'analogie apparente entre les phénomènes, observés dans ces deux cas d'un ordre tout à fait différent, a permis ce trop facile rapprochement. En effet, dans les deux cas, après un repas et après une injection intra-veineuse, on observe d'abord une hypoleucocytose et ensuite une hyperleucocytose. Cela leur suffit pour conclure que les deux phénomènes sont superposables quant à

leur mode de production et à leur signification pathogénique. Et, cependant, il existe dans les deux cas une grande différence dans les conditions de l'expérience.

Tandis que dans le cas de l'injection on met une substance dans un contact brutal et immédiat avec le sang, dans le cas des repas cette substance subit d'abord des modifications profondes dans le tube digestif, modifications, qui la transforment complètement et avant de pénétrer dans le sang circulant, avant de se présenter en face de sang dans les mêmes conditions que la première substance ou à peu près, elle doit traverser le foie, qui la retiendra, quand elle n'est pas suffisamment transformée ou qui la transformera encore plus profondément avant de l'abandonner au sang circulant.

On sait, en effet, que les sucs digestifs font subir aux aliments albuminoïdes des transformations, qui aboutissent à la formation des acides aminés. « Les acides aminés que l'on trouve en grande quantité dans le contenu intestinal, dit Delaunay (58) dans son article, peuvent, suivant la théorie classique (Abderhalden) s'unir dans l'épithélium intestinal avec les fragments plus volumineux de la protéolyse (albumoses peptones) *afin de reconstruire par synthèse les albuminoïdes du sang.* Si l'on accepte cette hypothèse il faut admettre, comme l'a fait Abderhalden, *que la digestion joue un rôle de la plus haute importance pour le maintien de la spécificité de l'organisme.*

« Ils peuvent, comme le pense Cohnheim, être absorbés sous cette forme et déversés dans le sang

portal. D'après cet auteur, l'épithélium intestinal au lieu d'édifier les albumines du plasma à l'aide des matériaux de la protéolyse, suivant la conception classique, décompose au contraire les albumoses et peptones du contenu intestinal en amino-acides, grâce à l'érepsine que contient la muqueuse, si bien que, finalement tous les albuminoïdes de la digestion sont transformés en amino-acides et passent dans le sang portal. »

Les preuves indirectes de l'absorption des albumines alimentaires sous forme d'amino-acides et leur passage dans la veine porte sont abondantes.

« Lorsqu'on étudie, dit le même auteur, le *rôle du foie vis-à-vis de amino-acides*, on acquiert la *conviction* que cet organe fonctionne physiologiquement, et pathologiquement, comme s'il avait à sa disposition des amino-acides ; qu'il est par sa *fonction amino-acidolytique*, l'organe de consommation banale de l'excès des protéiques alimentaires.

» Le foie nous paraît, dit-il plus loin, par sa fonction amino-acidolytique, avoir vis-à-vis des albumines alimentaires :

1° Un rôle antitoxique (formation d'urée) ;

2° Un rôle de réserve et un rôle oxydant (formation de glycogène, des corps accétoniques) ;

3° Un rôle régulateur.

» Contrairement à l'opinion classique, nous conclurons donc que *c'est le foie*, et non l'intestin, *qui joue le rôle essentiel d'organe de maintien de la spécificité de l'organisme vis-à-vis des albuminoïdes* ».

Cette citation suffit largement pour montrer combien il faut être prudent dans les analogies entre les phénomènes observés à la suite d'une injection intraveineuse, et ceux qui se produisent dans le sang après un repas.

CHAPITRE II

TECHNIQUE

Homme. — Comme la plupart des auteurs qui ont étudié les réactions leucocytaires à la suite de repas, nous nous sommes imposé la règle générale de faire précéder chaque expérience sur l'homme d'un jeûne *absolu* au moins pendant douze heures. Nous avons fait des expériences sur nous-même. En nous levant le matin, nous commencions l'expérience, dans la plupart des cas, vers 9 à 10 heures du matin ; dans quelques cas vers 1 heure de l'après-midi sans avoir pris de nourriture, fût-ce même de l'eau.

Pour recueillir du sang necéssaire aux numérations leucocytaires et pour obtenir du sérum, nous avons piqué avec une lancette stérile la pulpe de doigt, préalablement stérilisé par l'alcool à 95 degrés et séché par l'éther.

Pour les numérations leucocytaires, nous avons toujours laissé la goutte de sang s'écouler spontanément sans faire pour cela aucune compression du doigt piqué. Après avoir recueilli du sang dans un mélangeur de l'appareil Thoma-Zeiss, nous avons

ensuite recueilli une quantité nécessaire de sang dans un petit tube à hémolyse (toujours stérile) pour avoir du sérum. Les numérations étaient faites suivant la technique de Manoukhine exposée déjà plus haut, c'est-à-dire dans cent champs microscopiques (obj. VI ; oc. 2 de Stiassnie). Les mélanges étaient étudiés dans les cas de notre sérum à l'étuve à 37 degrés. Comme substance auticoagulante, nous avons employé pour ces sérums une solution de citrate de soude à 3,6 o/o dans le sérum phsysiologique.

Les globules blancs que nous devions ajouter aux mélanges de sérum et de substance anticoagulante, étaient recueillis de la manière suivante : nous préparions un verre de montre stérile et le remplissions d'une quantité nécessaire (0,0085 de citrate pour 1 centimètre cube de sang), de citrate de soude à l'aide d'une pipette dont une goutte correspondait par son volume à une goutte tombée spontanément du doigt piqué (plusieurs recherches nous ont montré que XV gouttes de sang, tombées spontanément du doigt piqué, correspondaient à 1 cc. de sang. Nous avons donc préparé plusieurs pipettes, qui égouttaient XV gouttes pour faire un volume égal à 1 cc.). Cela fait, nous avons fait tomber dans la solution de citrate de soude, contenue dans le verre de montre, une quantité nécessaire de gouttes de sang du doigt. Après avoir bien mélangé ce sang avec la solution de citrate de soude, nous l'avons ensuite distribué dans les tubes contenant le sérum et la substance anticoagulante.

Nous avons pris ce sang chez nous toujours pendant la période de jeûne.

Chien. — Nous avons renoncé de prendre le sang chez le chien par une piqûre de l'oreille pour plusieurs raisons. D'abord ces prises sont, paraît-il, très douloureuses et l'animal se révolte contre elles violemment. Il faut le contenir (donc avoir un aide), il faut lutter avec lui et on ne sait pas quelle sera l'influence des efforts musculaires de l'animal sur la formule leucocytaire. Ensuite nous voulions travailler dans une chambre, absolument isolée du reste du laboratoire, et où personne ne rentre. Ayant travaillé quelques temps dans le laboratoire de I.-P. Palvoff, à l'Institut de médecine expérimentale de Pétersbourg, nous avons pensé bon de mettre notre chien dans l'appareil dont on s'y sert d'habitude pour l'étude de la digestion chez un chien avec un petit estomac isolé. Pour cela, nous avons fait réunir par des barres de bois les pieds d'une table renversée et avons préparé « la culotte de Ludwig » en nous servant à cet effet d'un tissu mou qu'on emploie comme torchon.

La « culotte de Ludwig » étant mise sur les membres antérieurs et postérieurs du chien et leurs bouts étant bien accrochés aux barres parallèles, l'animal se trouvait presque suspendu et en tout cas bien tenu en position debout. Pour limiter les mouvements de la tête, on accrochait la corde de son collier au pied de la table.

Nous avons rasé la patte postérieure sur sa face externe.

Chez la plupart des chiens la veine saphène externe est saillante. Il est donc facile, en tenant les pattes postérieures dans une main et en privant ainsi le chien d'un point d'appui solide sur le sol, ce qui diminue de beaucoup la force de sa résistance, il est facile, disons-nous, d'enfoncer, avec une autre main, une aiguille à travers la peau stérilisée par l'alcool et séchée par l'éther directement dans la veine. Nous avons recueilli le sang, qui s'écoulait par l'autre bout de l'aiguille, pour la numération leucocytaire et pour le sérum. Le chien s'habitue très rapidement à cette opération et laisse prendre le sang, en observant la manœuvre avec curiosité.

Il devient difficile d'étudier les mélanges de sérum de chien avec le citrate de soude comme substance anticoagulante, quand le nombre général des leucocytes augmente à la suite de petites saignées répétées. En effet après quelques expériences (nous avons réussi d'en faire quatre), les globules blancs de chien commencent à s'agglutiner même en présence de citrate de soude. C'est pourquoi nous avons eu recours, sous l'indication de Manoukhine, à une solution de l'hirudine de Jacobi au 1/1000, avec laquelle l'agglutination des leucocytes ne se produisait plus. Pour qu'il ne s'y produise pas de destruction leucocytaire grâce à l'hirudine elle-même, il faut l'ajouter aux mélanges en raison de 1 milligramme de l'hirudine pour 1 centimètre cube de sang (Manoukhine).

Pour nous procurer du sang à ajouter aux mélanges, nous aspirons une quantité nécessaire de l'hirudine dans une seringue stérile, piquons une veine d'un autre chien ou du même chien et, une fois l'aiguille dans les veines, nous aspirons du sang jusqu'au trait nécessaire de cette seringue. Ensuite, après avoir mélangé ces deux liquides dans la seringue, nous versons le contenu, en retirant l'aiguille, dans un tube. Le mélange est bien agité et distribué enfin dans les tubes où se trouvent les sérums à étudier plus la solution de l'hirudine.

Pour obtenir le plasma hirudiné, nous procédons de la même manière avec cette différence que le mélange est versé dans un tube de centrifugation. Après avoir centrifugé, on décante avec une pipette le plasma surnageant, qui est versé dans un tube stérile.

Les sérums et les plasma sont étudiés au point de vue de leurs propriétés leucocytolytiques tantôt à l'étuve (3 sérums), tantôt à la glacière.

Lapin. — Toujours la technique de Manoukhine. La plupart des numérations étaient faites avec le sang de la carotide. Après avoir disséqué une artère carotide, nous mettons une ligature sur son bout périphérique et à quelle distance, vers le bout central, nous plaçons une pince à pression continue. Nous sectionnons l'artère entre la ligature et la pince. Il suffit de décomprimer la pince pour faire couler le sang dans un tube appproché. En même temps on aspire ce sang, qui coule à flot, dans un mélangeur de Potain. Ces deux opérations une fois

faites, on laisse la pince comprimer l'artère et on couvre le tout avec du coton hydrophile stérile imbibé de sérum physiologique stérile lui aussi.

Pour nous procurer du sang à ajouter aux mélanges du sérum et de substance anticoagulante (solution de l'hirudine), nous prenons un lapin, le suspendons par les pattes de derrière (donc tête en bas), nettoyons une oreille avec de l'alcool à 95 degrés et l'éther, après avoir préalablement arraché les poils, et piquons la veine marginale avec une lancette. Le sang coule directement dans un verre de montre, où on met préalablement une quantité nécessaire de substance anticoagulante (solution de l'hirudine). On transporte ce mélange à l'aide d'une pipette munie d'une tétine de caoutchouc dans un tube. On l'agite bien et on distribue ensuite dans les tubes contenant les sérums à étudier et la substance anticoagulante.

Tous les sérums sont mis dans la glacière (1).

---

1. En comprenant fort bien qu'une technique mal suivie donnerait des résultats, qui n'auraient aucune valeur scientifique, nous nous sommes, avant d'entreprendre ce travail, exercé pendant près d'une année au laboratoire attaché au service du professeur A. Robin à l'hôpital Beaujon. Nous y avons fait, pendant cette époque, toutes les recherches hématologiques demandées par ce service. Pendant près de six mois nous nous exercions à ce laboratoire, spécialement dans les recherches du pouvoir leucocytolytique des sérums, suivant la technique de Manoukhine. Ce n'est qu'après ce stage que nous avons cru pouvoir entreprendre notre travail.

CHAPITRE III

La leucocytolyse digestive. — Comme nous l'avons vu, ce sont les auteurs français (Grancher) qui, en mettant en doute la leucocytose digestive, parlent les premiers d'une baisse leucocytaire au moment de la digestion. Ensuite dans trois expériences de Horbaczewski cette baisse leucocytaire était de règle. Mais cet auteur n'attache aucune importance au phénomène, étant donné que tout le monde ne cherche que la leucocytose digestive. Ce sont les auteurs russes (Ouskoff, Tikhonoff et Syrenski), qui démontrent définitivement que la réaction leucocytaire après un repas débute presque toujours par une baisse leucocytaire. Syrenski l'explique, comme nous l'avons vu plus haut, par une leucocytolyse et c'est lui, qui, le premier, étudie « la leucocytolyse, digestive ». Ensuite Manoukhine constate, par une étude de quelques sérums des sujets après un repas, qu'on peut observer « pendant la digestion les sérums qui ont le pouvoir leucocytolytique et ceux qui n'en ont pas ».

TABLEAU I (homme)

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de sujet examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 1 (23 janvier 1913)					
130 gr. de jambon. Avant le repas.	9 h. 35	5.763	Tout de suite	8.234	
			24h.après	7.864	4,4
Le repas de 9 h. 45 à 9 h. 48.					
5' après le repas.	9 h. 50	5.005	Tout de suite	7.897	
			24h.après	5.400	30,6
15' après.	10 h.	6.273	Tout de suite	8.175	
			24h.après	7 497	8,2
45' après.	10h.30	5.161	Tout de suite	8.537	
			24h.après	4.452	47,8
1 h. après.	10h.45	5.538	Tout de suite	8.603	
			24h.après	5.071	41,0
N° 2 (27 janvier 1913)					
132 gr. d'escalope froide. Avant le repas.	10h.10	6.925	Tout de suite	4 630	
			24h.après	4.916	0
Repas à 10 heures 20.					
5' après.	10h.25	6.222	Tout de suite	4.721	
			24h.après	3.590	13,3
15' après.	10h.35	5.589	Tout de suite	5.242	
			24h.après	3.835	26,9
30' après.	10h.50	5.340	Tout de suite	4.957	
			24h.après	3.202	35,4
1 h. après.	11h.20	6.405	Tout de suite	4.855	
			24h.après	3.692	24,0

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de sujet examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 3 (6 avril 1913)					
Trois petits suisses de Maggi sucrés.					
Avant le repas.	9 h. 25	6.211	Tout de suite	8.584	
			24h.après	8.290	5,7
Repas de 9 heures 44, à 9 h. 45 1/2.					
1 minute 1/2 après.	9h.45 1/2	—	Tout de suite	9.172	
			24h.après	8.584	6,4
3 minutes 1/2 après.	9h.47 1/2	7.007	Tout de suite	8.761	
			24h.après	9.025	0
5′ après.	9 h. 49	6.354	Tout de suite	8.849	
			24h.après	6.144	30,5
N° 4 (14 avril 1913)					
2 morceaux de pain au beurre + 100 gr. de jambon gras.					
Avant le repas.	1 h.	8.000	Tout de suite	8.349	
Le repas à 1 h. 14.			24h.après	7.379	11,6
3′ après.	1 h. 17	7.999	Tout de suite	8.714	
			24h.après	8.555	1,8
5′ après	1 h. 19	6.352	Tout de suite	8.731	
			24h.après	5.556	36,2
13′ après.	1 h. 27	6.018	Tout de suite	8.673	
			24h.après	6.056	30,1

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de sujet examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 5 (17 avril 1913)					
2 œufs + 3 suisses sucrés + 1 morceau de pain au beurre. Avant le repas.	1 h. 30	7.579	Tout de suite	7.379	
Repas de 1 h. 43 à 1 h. 45.			24h. après	5.938	19,9
3′ après.	1 h. 46	7.548	Tout de suite	7.085	
			24h. après	5.586	21,2
5′ après.	1 h. 48	6.803	Tout de suite	7 438	
			24h. après	3.957	46,8
9′ après.	1 h. 52	6.030	Tout de suite	7.085	
			24h. après	3.644	48,5
N° 6 (15 avril 1913)					
100 gr. de jambon + 100 gr. de pain. Avant le repas.	9 h. 25	7.762	Tout de suite	6.791	
Le repas de 9 h. 30 à 9 h. 39.			24h. après	6.311	7,0
10′ après.	9 h. 40	7.568	Tout de suite	6.924	
			24h. après	6.203	10,4
30′ après	10 h.	6.660	Tout de suite	6.673	
			24h. après	4.233	36,5
1 h. après.	10h. 30	7.027	Tout de suite	6.850	
			24h. après	4.645	32,2
N° 7 (30 mars 1913)					
4 verres de thé bien sucré 12 morceaux de sucre n° 70 de Say). Avant l'absorption.	10h. 35	6.262	Tout de suite	6.820	
Absorption à 10 h. 55.			24h. après	6.144	10,2

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de sujet examiné	Etude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
3′ après	10h.58	7.537	Tout de suite	7.114	
			24h.après	7.085	0
10′ après.	11 h. 5	5.946	Tout de suite	7.232	
			24h.après	5.968	21,6
1 h. après.	11h.55	7.558	Tout de suite	6.867	
			24h.après	6.085	11,4
2 h. après.	12h.55	7.650	Tout de suite	7.173	
			24h.après	6.497	9,6
3 h. après.	1 h. 55	7.405	Tout de suite	7.408	
			24h.après	6.850	7,9
4 h. après.	2 h. 55	10.006	Tout de suite	7.467	
			24h.après	7.438	0

N° 8 (9 mars 1913)

Le sujet se lève à 8 h. du matin.					
A jeûn.	9h.m.	6.976	Tout de suite	6.615	
9 h. 25, 2 verres de thé chaud sucré sans pain.			24h.après	5.968	9,8
5′ après.	9 h.30	6.415	Tout de suite	5.938	
			24h.après	4.645	21,9
1 h. après.	10h.30	5.171	Tout de suite	6.321	
			24h.après	4.998	20,9
2 h. après.	11h.30	7.813	Tout de suite	5.938	
			24h.après	5.880	0,9
3 h. après.	12h.30	6.477	Tout de suite	5.909	6,5
De 12 h. 55 à 1 h. 25, le déjeuner : soupe, poisson, viande, petit suisse sucré, pomme, un verre de vin blanc.			24h.après	5.527	

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de sujet examiné	Etude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
35′ après le déjeuner.	1 h. 30	7.109	Tout de suite	6.497	
			24h.après	5.721	11,9
1 h. après le déjeuner.	2 h. 30	6.375	Tout de suite	5 850	
			24h.après	4.174	28,6
2 h. après.	3 h. 30	7.884	Tout de suite	6.027	
			24h.après	5.292	12,19
3 h. après.	4 h. 30	8.914	Tout de suite	5.733	
			24h après	5.527	3,6
4 h. après.	5 h. 30	12.393	Tout de suite	6.203	
			24h après	5.974	3,6
5 h. après.	6 h. 30	8.833	Tout de suite	6.232	
			24h.après	4.762	23,5
6 h. après.	7 h. 30	8.343	Tout de suite	5.850	
			24h.après	4.668	20,2
7 h. après.	8 h. 30	10.383	Tout de suite	6.379	
			24h.après	6.468	0
N° 9 (28 mars 1913)					
Le sujet à jeûn.	1 h.	7.007	Tout de suite	8.761	
			24h.après	7.350	16,1
A 1 h. 30, le sujet commence à mâcher un morceau de l'escalope froid. L'opération dure 15′. La salive est rejetée dehors.	1 h. 20	6.864	Tout de suite	8 143	
			24h.après	7.320	10,1
Tout de suite après.	1 h. 45	6.966	Tout de suite	8.614	
			24h.après	7.791	9,5
30′ après le début de mâchonnement.	2 h.	6.024	Tout de suite	8.261	
			24h.après	4.880	40,9

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de sujet examiné	Etude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
45′ après.	2 h. 15	8.455	Tout de suite	8.210	
			24h. après	7.612	12,1
1 h. après.	2 h. 30	8.486	Tout de suite	8.085	
			24h. après	6.703	17,1

Dans nos sept premières expériences préliminaires, que nous ne rapportons pas ici et que nous avons faites sur nous-même du 9 décembre 1912 au 20 janvier 1913, nous avons étudié la réaction sanguine durant quatre à six premières heures après un repas et avons constaté qu'une baisse leucocytaire commence déjà dix à quinze minutes après l'absorption de nourriture et c'est indifféremment de qualité de la nourriture. Ainsi nous avons pris du blanc d'œuf, de viande crue hachée, du lait, du jambon maigre. Ayant constaté cette rapide réaction leucocytaire, nous avons résolu d'étudier tout d'abord la marche de la réaction pendant la première heure après le repas.

Les expériences que nous avons réunies dans le précédent tableau sont intéressantes à plusieurs points de vue.

Ce qui nous a frappé tout d'abord, c'est la concordance complète entre l'élévation ou la diminution

du pouvoir leucocytolytique des sérums et la baisse ou l'élévation de la courbe leucocytaire. En parcourant le tableau on voit que dans ces expériences, au moins, toutes les variations du nombre leucocytaire peuvent s'expliquer d'une manière tout à fait satisfaisante par les variations du pouvoir leucocytolytique du sang. Dans ces expériences une hypoleucocytose est toujours égale à une leucocytolyse, à la présence de la leutocytolysine dans le sang et une hyperleucocytose s'accompagne de la présence de l'antileucocytolysine dans le sang.

Manoukhine, qui a étudié la leucocytolyse dans les conditions pathologiques et non physiologiques et examiné seuls, les sérums au cours de la digestion, est obligé pour combler cette lacune d'introduire une notion, il nous semble, troublante ; en effet, l'étude des sérums des lapins normaux lui permet de constater qu'il y en a qui détruisent les globules blancs jusqu'à 30 o/o des leucocytes ajoutés aux mélanges. Ayant établi qu'à la suite des injections intraveineuses la destruction leucocytaire se fait presque uniquement (il a démontré que les toxines des staphylocoques et de bacille d'Eberth détruisent les leucocytes pour leur propre compte) à l'aide de la leucocytolysine, Manoukhine n'admet pas ce mécanisme pour les sérums « normaux », s'ils détruisent moins de 2000 globules après le séjour des mélanges à l'étuve. Cette destruction (jusqu'à 30 o/o des globules) est due, d'après lui, « aux modifications osmotiques, thermiques et autres du milieu ». Cette notion

troublante est la cause de ses contradictions avec lui-même. On trouvera dans sa thèse beaucoup d'exemples qui démontrent que les globules blancs peuvent séjourner, sans se détruire, pendant vingt-quatre heures, dans un milieu modifié profondément. Son étude des substances anticoagulantes en est une preuve éclatante. Comment expliquer, d'autre part, qu'une fois cette destruction est, par exemple, de 15 o/o, une autre fois de 0 o/o et, enfin une autre de 30 o/o, malgré que « les modifications osmotiques, thermiques et autres » soient toujours sensiblement les mêmes ?

Immédiatement après avoir cité ses expériences sur la leucocytolyse digestive, il rapporte les résultats de 52 examens des sérums et de 11 plasmas pris chez des sujets normaux à différentes heures de la journée.

Plusieurs de ces sérums et plasmas détruisent des quantités assez considérables des leucocytes (il y en a qui détruisent 1000, 2000, 2500 globules blancs).

Au lieu de supposer que cette destruction est due à une leucocytolyse digestive, l'auteur rejette cette hypothèse et explique cette destruction par des modifications osmotiques, thermiques et autres.

Nos expériences tranchent cette question : elles démontrent clairement que la destruction leucocytaire *en présence du sérum* (d'un sujet ou animal normaux) est due toujours à la leucocytolysine, quand les conditions de technique sont observées, bien entendu. Et comment pourrait-il en être autre-

ment? est-il possible d'admettre que l'organisme secrète toujours la leucocytolysine dont le pouvoir leucocytolytique est constamment supérieur à 30 o/o des globules blancs détruits? En outre pour rejeter cettehypothèse,il suffirait à Manoukhine de parcourir ses expériences*in vitro* où il ajoute à un sérum fortement leucocytolytique le sérum riche en antileucocytolysine et où il obtient une diminution du pouvoir du premier sérum. Tout en affirmant une neutralisation *in vivo* de deux ferments antagonistes, il ne paraît pas suffisamment pénétré de l'idée du jeu de ces ferments dans le sang.

Ceci dit, voyons quelle est la marche de la leucocytolyse digestive. Si la leucocytolysine apparaissait déjà dix ou quinze minutes après le repas dans nos premières expériences (que nous ne rapportons pas), ici elle apparaît déjà cinq minutes après l'ingestion de tel ou tel aliment. L'apparition en est brusque et suivie d'une chute assez prononcée des globules blancs du sang. Ainsi en faisant la moyenne de 9 expériences, les sérums, recueillis immédiatement avant le repas, détruisaient 8,6 o/o des globules blancs, tandis que les sérums pris cinq minutes après le début du repas en détruisaient déjà 29,9 o/o. Le pouvoir leucocytolytique du sérum va en croissant avec quelques oscillations jusqu'à la fin de la première heure et, au bout de ce temps, il peut atteindre 41,0 o/o (expérience n° 5).

On remarquera que la leucocytolyse, qui suit l'absorption du thé sucré (exp. 7 et 8), est notablement

plus faible, quant à son intensité, que celle qu'on observe après un repas sec et albumineux (exp. 1, 2, 4 et 5). Sa durée en est courte, parce que dans l'expérience n° 7 elle disparaît presque déjà une heure après et, dans l'expérience n° 9, elle reste au même niveau, une heure après l'absorption, que la leucocytolyse dans le sang, cinq minutes après.

Cette faible intensité de la leucocytolyse après le thé et sa courte durée sont, peut-être, du même ordre que le faible pouvoir leucocytolytique qu'on constate après un abondant repas de l'expérience n° 8. Ce repas est beaucoup plus riche en albumine que les repas des expériences 1, 2, 4 et 5.

Et cependant ces derniers repas étaient suivis constamment d'une leucocytolyse relativement intense. Quelle est la raison de cette différence, qui est vraiment un peu surprenante. Tandis qu'on s'attendait *a priori* qu'un repas aussi abondant que celui de l'expérience n° 8 donnerait une leucocytolyse plus prononcée, en réalité elle était bien faible.

Ce qui rapproche cette expérience des expériences avec du thé sucré, c'est que dans les deux cas un des constituants du repas est *un liquide* (le thé dans un cas, la soupe et le vin blanc dans l'autre).

Les expériences de Manoukhine, rapportées plus haut, montrent elles aussi un pouvoir leucocytolytique faible des sérums après le dîner qui a été composé lui aussi de soupe et de lait entre autres plats.

La leucocytolyse après le déjeuner de l'expérience

commence à faiblir vers la deuxième heure et disparaît complètement trois heures après. Quatre heures après le déjeuner, la leucocytose atteint son chiffre maximum, 12.393 globules blancs. Mais cinq et six heures après, le chiffre des globules blancs diminue de nouveau et les sérums montrent de nouveau la présence de la leucocytolisine, qui disparaît sept heures après le déjeuner.

Le fait que l'apparition de la leucocytolyse est constatable cinq minutes après le repas, nous permet de rejeter l'hypothèse de Manoukhine pour qui la leucocytolyse digestive « apparaît dans le but de fixer, de neutraliser des substances nocives, qui se mêlent, peut-être, dans une certaine mesure, aux substances nutritives et s'absorbent avec ces dernières au cours de la digestion. » D'abord cette hypothèse est construite toute entière sur une analogie avec des faits observés au cours des injections intraveineuses. Or, nous l'avons vu, il n'y a aucune analogie entre la pénétration dans le sang des substances digérées et celle des substances injectées dans une veine périphérique. Ensuite, même dans les cas de Manoukhine, cette hypothèse est peu soutenable, parce qu'il constate une apparition de la leucocytolysine dans ses sérums déjà vingt-cinq et trente-cinq minutes après le début du repas. Or, il est bien difficile d'admettre qu'une « substance nocive » ait eu le temps de pénétrer dans un intervalle aussi court. Enfin, cette idée des substances nocives, qui se mêlent aux substances nutritives est

peu convaincante. Au lieu d'expliquer *un phénomène physiologique* par des faits d'un ordre physiologique, il l'explique par les faits d'ordre pathologique.

Ayant constaté que la sécrétion de la leucocytolysine apparaît cinq minutes après le repas, nous avons voulu savoir si l'on peut observer cette sécrétion plus tôt. A cet effet, nous avons réalisé les trois expériences (nº 3, 4, 5) suivantes ; en faisant cette fois-ci des piqûres au doigt plus profondes que d'ordinaire et en avalant aussi rapidement que possible notre repas, nous avons numéroté les leucocytes et recueilli le sérum, une fois une minute et demie, trois minutes et demie et cinq minutes après le début du repas; une autre fois, trois minutes, cinq minutes et treize minutes après le repas ; une troisième fois trois minutes, cinq minutes et neuf minutes après le repas.

Eh bien, ces trois expériences nous ont donné des résultats concordants : la courbe leucocytaire se maintenait au même niveau jusqu'à la cinquième minute et faisait à ce moment-là une chute brusque et instantanée ; de même, le sérum montrait l'absence de la leucocytolysine une minute et demie, trois minutes et trois minutes et demie après le repas et celle-ci apparaissait brusquement ayant un fort pouvoir leucocytolytique, juste cinq minutes après le repas.

Mais nous savons, depuis le travail de J.-P. Pavloff (59) et Mme Schoumova-Simanovskaja (59) et la thèse de Khigine (60), que la sécrétion gastrique débute, elle aussi, cinq-six minutes ou sept minutes

après un repas ou après une excitation psychique du chien.

Cette coïncidence de deux sécrétions nous fait admettre l'existence d'un lien étroit entre elles.

Pour montrer que l'apparition de la leucocytolysine cinq minutes après un repas n'est pas due à d'autres causes, mais est liée uniquement à une sécrétion du suc gastrique, il fallait écarter l'influence matérielle des aliments et opérer avec une sécrétion psychique de l'estomac. Cette secrétion psychique est parfaitement réalisable chez l'homme.

On sait, en effet, depuis la remarquable observation de Ch. Richet (61) (1878) et son travail; *Du Suc gastrique chez l'homme et les animaux*, qu' « il y a une sympathie entre l'excitation gustative et la sécrétion stomacale. »D'autre part, sur son malade, Marcelin R., gastratomié parce que ayant un rétrécissement imperméable de l'œsophage, le professeur Ch. Richet montre que « si l'on fait mâcher à Marcelin des substances rapides et parfumées, il y aura aussitôt un flux relativement abondant, de suc gastrique. »

Troller (62) (1899) et Schule (63) (1901), provoquent eux aussi une sécrétion gastrique en faisant leurs malades mâcher les aliments et même les substances non alimentaires. Boulavintzev (64) fait une thèse où il communique 99 expériences avec une excitation psychique de sécrétion gastrique chez les personnes bien portantes.

Ces données nous ont permis de procéder à l'expérience n° 9 du tableau.

Ayant examiné à jeûn trois fois notre sang nous avons commencé à mâcher un morceau d'escalope froide durant quinze minutes.

Nous avons rejeté dehors toute la salive sécrétée dans la bouche, que nous avons rincée à la fin de l'expérience. Ensuite nous avons examiné notre sang de quinze en quinze minutes. Trente minutes après le début de l'expérience avec l'escalope froide, le nombre des leucocytes diminue notablement et dans le sérum apparaît la leucocytolysine. Son apparition est toute fugace puisque, déjà quinze minutes plus tard, le nombre des leucocytes augmente, plus de 2.000, et le pouvoir leucocytolytique du sérum baisse jusqu'au chiffre initial.

Cette expérience, malgré son intérêt, n'est pas tout à fait convaincante. C'est pourquoi nous nous sommes résolu d'expérimenter sur un chien.

CHAPITRE IV

Étude de la leucocytolyse psychique

Il s'agissait donc surtout de vérifier sur un chien les données obtenues sur l'homme. S'il est vrai que la sécrétion leucocytolytique débute exactement cinq minutes après le repas et pas avant, si cette sécrétion n'est pas seulement contemporaine à celle du suc gastrique mais qu'il existe entre elles des relations causales, on pourrait le démontrer d'une façon directe en opérant avec une sécrétion psychique de l'estomac et en observant en même temps les réactions du côté des leucocytes. Mais auparavant, il fallait reprendre les expériences avec un repas réel. C'est toutes ces données que nous résumons dans le tableau II.

TABLEAU II (chien)

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de chien examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 1 (24 avril 1913)					
Chien mâle à poils ras de 17 kgr. 850 de poids. Avant.	4 h. 55	9.027	Tout de suite	7.967	
			24h.après	8.055	0
A 5 h. le chien avale en 5′ un litre de lait + un petit pain.					
5′ après le début du repas.	5 h. 5	7.956	Tout de suite	8.496	
			24h.après	7.056	16,9
10′ après.	5 h. 10	8.047	Tout de suite	8.143	
			24h après	7.203	11,5
N° 2 (30 avril 1913)					
Le même chien avant le repas.	4 h. 40	10.067	Tout de suite	5.633	
			24h.après	5.362	4,8
A 5 h. 5 le chien mange 750 gr. de viande crue de cheval en 3′.					
7′ après.	5 h. 12	6.273	Tout de suite	5.527	
			24h.après	3.675	33,5
20′ après.	5 h. 25	4.477	Tout de suite	5.145	
			24h.après	2.822	45,1
N° 3 (6 mai 1913)					
Le même chien avant le repas.	3 h.	7.445	Tout de suite	7.085	
			24h.après	6.526	7,8
Avant le repas.	3 h. 45	7.415	Tout de suite	7.379	
			24h.après	6.379	13,5

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de chien examiné	Etude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre de leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
On excite le chien en lui montrant la viande. L'excitation dure de 3 h. 50 à 3 h. 55.					
10′ après le début de l'excitation.	4 h.	6.843	Tout de suite	7.056	
			24h.après	5.762	18,3
35′ après.	4 h. 25	7.191	Tout de suite	6.759	
			24h.après	6.027	10,7
A 4 h. 30 il mange 750 gr. de viande crue en 1′.					
7′ après le repas.	4 h. 37	6.681	Tout de suite	7.350	
			24h.après	4.909	30,4
N° 4 (14 mai 1913)					
Le même chien avant le repas.	3 h.	10.452	Tout de suite	7.467	
A 3 h. 7′ le chien avale 1 kgr. de viande crue en 2′.			24h.après	7.467	0
5′ après.	3 h. 12	9.465	Tout de suite	6.909	
			24h.après	6.038	12,6
20′ après.	3 h. 27	9.120	Tout de suite	7.408	
			24h.après	5.791	21,1
40′ après.	3 h. 47	8.447	Tout de suite	7.026	
			24h.après	5.380	23,4
1 h. après.	4 h. 7	8.037	Tout de suite	6.909	
			24h.après	5.174	25,1
N° 5 (20 juin 1913)					
Le même chien avant.	3 h. 50	9.200			
Immédiatement avant.	4 h. 22	9.622	Agglutination des leucocytes des mélanges avec le citrate de soude.		

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de chien examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants			
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.	
A 4 h. 27′ on commence à exciter le chien par la vue de viande crue. L'excitation dure 5′.						
5′ après le début de l'excitation.	4 h. 32	7.701				
25′ après l'excitation.	4 h. 57	8.874				
N° 6 (4 juin 1914)						
Le même chien avant.	3 h. 15	20.522				
A 3 h. 31′ on excite pendant 5′ le chien en lui montrant la viande crue.			Agglutination des leucocytes, 24 h. après le séjour des mélanges à l'étuve.			
5′ après le début.	3 h. 36	19.441				
29′ après.	4 h.	24.806				
A 4 h. 16 le chien mange 750 gr. de viande crue.						
5′ après le repas.	4 h. 21	17.666				
N° 7 (9 juin 1913) (1)						
Un autre chien qui vient d'être amené de la fourrière. Poids : 14 kgr. 500. Le chien est triste et méfiant.						
Avant le repas.	3 h. 40	44.288	De même.			
A 3 h. 50′ le chien prend machinalement la nourriture (250 gr. de viande crue).						
25′ après.	4 h. 15	32.578				

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de chien examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruites dans ces mél.
N° 8 (11 juin 1913) (1)					
I^r. Chien (*hirudine comme substance anticoagulante*).					
Avant (à jeûn).	3 h. 35	7.874	Tout de suite	11.954	
			24h.après	8.976	24,9
A 3 h. 45′ une excitation du chien par la vue de viande pendant 5′.					
7′ après.	3 h. 52	5.956	Tout de suite	12.729	
			24h.après	5.793	54,5
22′ après.	4 h. 7	8.935	Tout de suite	11.914	
			24h.après	8.833	25,9
A 4 h. 15′ le chien mange 300 grammes de viande crue.					
5′ après le repas.	4 h. 20	5.385	Tout de suite	12.811	
			24h.après	5.548	56,6
N° 9 (17 juin 1913)					
I^r. Chien (*étude sur le plasma hirudiné*).					
Avant.	3 h. 55	13.295	Tout de suite	16.386	
(*Dans les expériences précédentes avant de donner ou de montrer la viande on allumait un bec de gaz muni d'un verre rouge.*)			24h.après	15.376	6,1
On allume le bec à 4 h. 20′ sans montrer la viande.					
5′ après.	4 h. 25	11 704	Tout de suite	16.320	
A 4 h. 30′ le chien mange 500 grammes de viande crue.			24h.après	8.568	40,7
7′ après.	4 h. 37	11.220	Tout de suite	15.810	
			24h.après	8.517	46,1

Remarques	Nombre des prises sanguines	Nombre de leucocytes du sang du chien examiné	Etude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre de leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 10 (24 juin 1913)					
I[r]. Chien (*plasma hirudiné*).					
Avant.	10h.30	12.852	Tout de suite	21.256	
			24h.après	20.604	3,1
A 10 h. 55′ *on allume le bec muni d'un verre rouge.*					
5′ après.	11 h.	12.321	Tout de suite	20.440	
			24h.après	17.462	14,5
50′ après.	11 h.45	13.198	Tout de suite	20.400	
			24h.après	19.176	6,0
A 11 h. 50′ le chien avale 500 grammes de viande crue.					
20′ après le repas.	12h.10	10.098	Tout de suite	21.338	
			24h.après	12.933	39.4
N° 11 (26 juin 1913)					
II[d]. Chien (poids : 14kgr.300) (*plasma hirudiné*).					
Avant.	3 h. 5	12.036	Tout de suite	23 541	
			24h.après	16 197	32,5
De 3 h. 17′ à 3 h. 22′ une excitation du chien par la vue de viande.					
7′ après.	3 h. 24	10.710	Tout de suite	23.133	
			24h.après	11.464	50,4
28′ après.	3 h. 45	10.648	Tout de suite	23.664	
			24h.après	15.422	34,8
A 3 h. 50′ le chien mange 600 grammes de viande crue.					
10 h. après le repas.	4 h.	9.955	Tout de suite	24.949	
			24h.après	15.259	39,2

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de chien examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 12 (28 juin 1913)					
Ir. Chien.			Tout de		
Avant.	3 h. 50	17.992	suite	19.176	
			24h.après	19.584	0
A 4 h. 5′ *on allume le bec muni d'un verre rouge.*			Tout de		
10′ après.	4 h. 15	15 912	suite	18.523	
			24h.après	14.606	21,1
A 4 h. 20′ le chien mange un litre de lait.					
			Tout de		
5′ après le repas.	4 h. 25	14 237	suite	19.624	
			24h.après	14.402	26,6
			Tout de		
35′ après.	4 h. 55	12.872	suite	19.584	
			24h.après	12.688	35,2

1. Les numérations leucocytaires des expériences n[os] 6, 7 et 8, ont été faites par Manoukhine qui s'était rendu, sur notre demande, au laboratoire. Après des tentatives infructueuses de travailler avec le citrate de soude comme substance anticoagulante, il nous a conseillé de prendre l'hirudine qu'il avait étudié à ce point de vue en 1908 (Voir son article dans le *Vratch*, 1908). En même temps, il a voulu bien nous montrer les doses des rayons X et tout le dispositif qu'il a adopté pour irradier la rate et le foie.

Remarquons tout d'abord que les expériences du tableau II s'accordent parfaitement par leurs résultats avec celles faites sur l'homme (tableau I). Mais avant d'analyser ces expériences du point de vue qui nous intéresse tout particulièrement, arrêtons-nous un instant sur quelques faits, qui resssortent de nos deux tableaux.

Si tout le monde connaît, surtout depuis les travaux de Lœwit et de Werigo, la rapidité avec laquelle s'opère la réaction leucocytaire à la suite d'une injection intraveineuse (l'hypoleucocytose extrêmement prononcée s'observe *immédiatement* après l'injection dans le sens littéral de ce mot), elle n'était même soupçonnée dans les réactions purement physiologiques (digestion). Telle est au moins l'impression qu'on a, à la lecture des travaux sur la leucocytose digestive. Même les auteurs comme Syrenski ne commencent leurs numérations que 20 minutes après le repas.

Et cependant les tentatives infructueuses des auteurs d'établir un nombre *normal* des globules blancs du sang montre bien clairement que si la stabilité quantitative est le caractère essentiel des globules rouges, c'est presque le contraire qui est vrai pour les leucocytes. Et si l'on se place au point de vue dynamique on ne s'étonnera pas de cet écart énorme entre le minimum *normal* des leucocytes, 2.000 pour Patrigeon (1) et leur maximum *normal*, 14.000 (Samuel, Welcker) (65).

Il nous semble que les expériences de nos deux

tableaux montrent une fois de plus toute la largeur de l'amplitude et la rapidité des variations leucocytaires dans les conditions physiologiques.

Nos expériences montrent bien l'action du *psychisme* (appétit), du système nerveux central sur la morphologie et sur les propriétés bio-chimiques du sang.

En effet, tout comme un repas réel, une excitation du chien par la vue de viande provoque, elle aussi, une baisse leucocytaire dans le sérum. Ce phénomène est constant dans les deux cas et ne diffère d'un cas à l'autre que par son intensité (exp. 5, 6, 6, 8, 11).

Il est intéressant de noter que cette leucocytolyse psychique ne se maintient pas longtemps et déjà au bout de 25 minutes (exp. 3, 5, 6, 8) est remplacée par une leucocytose avec une diminution très prononcée du pouvoir leucocytolytique du sérum.

Dans trois cas (cas. 9, 10, 11) nous avons étudié les propriétés leucocytolytiques des plasmas hirudinés et avons obtenu des résultats qui ne diffèrent en rien de ceux constatés d'après l'étude des sérums. On sait que Manoukhine est arrivé aux mêmes résultats en ce qui concerne l'étude des sérums et des plasmas au point de vue de leurs propriétés leucocytolytiques.

Dès le début de nos expériences sur la leucocytolyse digestive et psychique chez le chien nous avons procédé ainsi qu'il suit : avant l'arrivée du chien dans notre chambre, séparée du reste du laboratoire,

de la viande crue, en morceaux, est mise dans un cristallisoire qu'on recouvre étroitement de plusieurs couches de papier. Tantôt on met, à une certaine distance, devant l'appareil, le cristallisoire couvert complètement par une boîte renversée, et on y place un bec de gaz muni d'un verre rouge, tantôt on met devant l'appareil cette boîte renversée et on y met le même bec, tandis que le cristallisoire avec de la viande est placé ailleurs soigneusement caché au chien. Quand le chien est placé dans l'appareil, on laisse s'écouler quelque temps, et puis, sous l'œil attentif du chien, on allume le bec de gaz, muni d'un verre rouge, et ensuite, si la viande se trouve sous la boîte, on la relève d'un côté, on retire le cristallisoir et on donne la viande au chien ou si la viande se trouvait ailleurs on l'apporte et on la donne manger. Cette opération est strictement observée dans ses deux variantes non seulement pendant les expériences, rapportées dans le tableau II, mais aussi aux jours des prises de sang qu'on ajoutait pour l'étude leucocytolytique des sérums. La chambre où nous avons travaillée est relativement peu éclairée, de sorte que le bec rouge était bien visible.

A la suite d'une série d'expériences, menées dans cet ordre, l'animal a pu associer l'idée de la lumière rouge à celle de la nourriture qu'on allait lui donner. Cette association se traduit par le fait qu'il suffisait dans trois expériences (nos 9, 10 et 12) d'allumer le bec de gaz muni d'un verre rouge et d'arrêter là l'opération (*donc sans montrer ni donner la viande*)

pour qu'on pût constater 5 minutes après une baisse leucocytaire dans le sang et une apparition de la leucocytolysine dans le sérum de chien.

Absolument comme après une excitation par la vue de viande, on observait dans ces cas-là (expér. n° 10) une leucocytose avec une disparition de la leucocytolysine cinquante minutes après. Une fois (exp. 12) nous avons remplacé la viande par du lait; le chien a présenté le phénomène en positif cinq minutes après avoir allumé le bec; ce fait nous permet ainsi d'écarter l'hypothèse que dans nos expériences le réflexe partait de la muqueuse nasale.

Dans notre communication du 5 juillet 1913 (Société de Biologie), nous avons considéré ces trois expériences comme « une reproduction bien qu'imparfaite des expériences sur les « réflexes conditionnels » de Pavloff.

Voici comment définit le professeur S.-P. Pavloff (67) le « réflexe conditionnel » : « Dans les centres supérieurs du système nerveux, d'après les faits que nous avons observés et les conséquences que nous en tirons, se réalise le mécanisme de la relation temporaire. Les phénomènes du monde extérieur par l'intermédiaire de ces centres, tantôt se reflètent dans l'activité de l'organisme, se transforment en cette activité, tantôt restent indifférents pour l'organisme. Cette relation passagère, ces nouveaux réflexes doivent être naturellement appelés *réflexes conditionnels*... Comment s'établit la réaction temporaire, comment se forme le réflexe conditionnel ? Pour

cela, il faut que le nouvel agent extérieur indifférent, coïncide une ou plusieurs fois avec l'action de l'agent déjà relié à l'organisme, c'est-à-dire se transforme en l'une ou l'autre activité de l'organisme. Si une telle coïncidence se réalise, le nouvel agent entre dans cette même relation et met en jeu cette même activité. De cette façon, le nouveau réflexe conditionnel s'est produit par l'intermédiaire de l'ancien. »

Dans nos cas, « l'agent déjà relié à l'organisme », c'est la vue de viande, qui provoque chez tous les animaux dans les conditions déterminées, la sécrétion gastrique ; « l'agent extérieur indifférent », c'est la lumière rouge.

N'ayant aucun effet sur la sécrétion gastrique dans les conditions habituelles, cette lumière peut devenir réflexe conditionnel si elle « coïncide une ou plusieurs fois » avec le réflexe absolu : l'exitation psychique de la sécrétion gastrique par la vue de viande.

D'après la définition de ce terme, nous avons eu sûrement affaire avec une formation du réflexe conditionnel. Seulement, il est bien difficile, vu les conditions dans lesquelles nous avons expérimenté, d'affirmer que c'est la lumière rouge seule qui formait ce réflexe conditionnel. En effet, avant d'allumer le bec, nous avons accompli chaque fois plusieurs mouvements : ceux de s'approcher du bec, de tirer une allumette, de l'allumer, etc. Il nous semble, que ces expériences présentent un grand intérêt théorique et méritent d'être étudiées dans les conditions objectives du laboratoire du professeur Pavloff.

Les expériences de deux tableaux nous ont montré que, parallèlement à la sécrétion gastrique et en même temps qu'elle, c'est-à-dire cinq minutes après le repas, apparaît une secrétion leucocytolytique de la rate retentissant sur la courbe leucocytaire, en ce sens que celle-ci baisse progressivement. De ces mêmes expériences, nous avons appris que le phénomène indiqué s'observe au même degré ou il est même plus intense quand il s'agit d'une excitation psychique par la vue de viande. L'existence de cette leucocytolyse psychique souligne encore une fois le lien étroit qui existe entre ces deux sécrétions.

On a vu que Manoukhine a émis avant nous l'hypothèse de l'existence d'une leucocytolyse psychique, en se basant sur le fait qu'un sérum provenant de son sang et recueilli *avant* le diner a détruit 26, 2 o/o des leucocytes du mélange. Mais cette hypothèse est en contradiction avec ses autres affirmations.

En effet, comme nous l'avons vu plus haut, il admet un autre mécanisme de destruction leucocytaire dans les sérums normaux, quand elle ne dépasse pas 30 o/o des globules blancs détruits. Dans ces cas, elle serait due « aux changements osmotiques, thermiques et autres » que subissent les leucocytes. Or, étant donné que dans son cas unique cette destruction n'atteint pas cette limite, il fallait tout d'abord démontrer qu'elle y était produite par la présence d'une leucocytolysine.

Nous savons, ensuite, qu'il avait l'habitude de

prendre du thé avec un petit pain, à trois heures de l'après-midi. Le sérum en question était pris à 5h. 45 et on peut supposer qu'il ait accusé un pouvoir leucocytolytique grâce à ce thé avec le petit pain pris deux heures quarante-cinq minutes auparavant. En tout cas, il fallait éliminer cette dernière supposition et *pour cela expérimenter dans les conditions du jeûn de plusieurs heures avant l'expérience.*

Enfin, en admettant dans une autre hypothèse que le but général de la leucocytolyse digestive soit « de fixer, de neutraliser des substances nocives, qui se mêlent, peut-être, dans une certaine mesure, aux substances nutritives et s'absorbent avec ces dernières au cours de la digestion », Manoukhine *relie cette leuccoytolyse digestive avec le moment de l'absorption des produits digérés.* C'est pour cette raison, avons-nous cru, qu'il explique la pro luction de la leucocytolyse psychique, par l'influence d'une *idée de la digestion* (*predstavlenié o pitschevarénii*, de son texte russe).

Dans une note polémique dirigée contre nous, Manoukhine (Soc. Biol., 29 nov. 1913) tout en affirmant qu'il a réussi à *démontrer* que la leucocytolyse primaire est parfois en partie une leucocytolyse psychique, dit qu'elle se produit évidemment « à la suite de ce que l'homme ou l'animal, soumis à l'expérience, se *représente ou voit la nourriture* ». Ayant ainsi *corrigé* la rédaction primitive de son hypothèse, Manoukhine ne nous explique malheureusement pas comment il faut réconcilier ces deux

hypothèses dont l'une veut que la leucocytolyse soit reliée à une *absorption des aliments* et l'autre à une *sécrétion psychique de l'estomac.*

Revenons à notre exposition. Ayant établi un lien entre la sécrétion gastrique et celle de la leucocytolysine, il fallait expliquer pour quelles raisons la sécrétion leucocytolytique (voir expér. 8, tabl. I) disparaît vers la troisième heure tandis que la sécrétion gastrique, nous le savons, continue plusieurs heures. Quelques faits constatés dans les expériences sur l'homme nous ont fait voir (exp. 7 et 8 du tableau I) que la leucocytolyse est particulièrement peu durable dans le cas d'absorption d'un liquide ou d'un repas liquide. Dès lors on avait droit de faire deux suppositions : ou que la disparition de la leucocytolyse, qui était surtout intense dans nos expériences après une excitation psychique, s'explique par ce fait qu'étant reliée principalement à la sécrétion psychique de l'estomac, la leucocytolyse n'est que peu nécessaire, quand cette sécrétion est presque entièrement et dès le début chimique (et c'était le cas de liquide et d'un repas liquide [Lobassoff]) (75); ou que cette disparition est due à l'état physique des aliments, à leur facilité de s'absorber (cette absorption peut créer de nouvelles conditions). Nous avons commencé par une vérification de notre seconde supposition. Nous avons voulu reproduire aussi exactement que possible ce qui se produit à l'état normal au cours de la digestion. C'est pour cette raison que nous avons entrepris une série d'expé-

riences avec une injection intra-rectale des différents substances nutritives pour voir quelle sera l'influence de leur absorption sur les propriétés du sérum et sur la courbe leucocytaire.

CHAPITRE V

ÉTUDE DE LA LEUCOCYTOSE

CONSÉCUTIVE AUX INJECTIONS INTRA-RECTALES DES SUBSTANCES ALIMENTAIRES SEULES OU COMBINÉES AVEC UN REPAS STOMACAL

La leucocytose consécutive à l'absorption des liquides injectés dans le rectum. — Technique. — Comme nous l'avons vu plus haut, le dernier terme de la digestion des albuminoïdes sont les acides aminés. D'après les uns, c'est à l'état des acides aminés que se fait l'absorption des produits digérés dans l'intestin, et d'après les autres ces acides, avant d'être absorbés, s'unissent dans l'épithélium intestinal avec les fragments plus volumineux de la protéolyse (albumoses, peptones). D'autre part, on sait que l'épithélium intestinal absorbe tous les produits de la digestion, les albumoses et les peptones aussi bien que les acides aminés. Enfin, la pratique courante nous montre qu'il est parfaitement possible de nourrir les malades à l'aide des lavements nutritifs. Pour reproduire aussi exactement que possible les phénomènes observés au cours de la digestion, il fallait s'adresser à des solutions de peptones ou d'acides aminés.

Pour la préparation de ces derniers, nous nous sommes adressé au procédé employé à cet effet par notre maître, le professeur H. Roger (67) (v. p. 499: *Digestion et nutrition*). Nous avons mis une demi-livre de viande hachée dans 700 centimètres cubes d'acide sulfurique à 15 o/o contenus dans un ballon. Celui-ci était placé pendant quarante et une heures à l'autoclave à 120 degrés.

Au bout de ce temps, le liquide prélevé a été neutralisé par de la baryte et du bicarbonate de soude. Quand tout l'acide sulfurique a été précipité à l'état de sulfate insoluble, nous avons filtré et obtenu un liquide brun. La réaction de biuret a été négative.

Pour avoir une solution peptonique, nous avons pris la peptone de Witte. Enfin, une fois nous nous sommes fait un lavement nutritif contenant un mélange de lait, de jaune d'œuf et d'eau, en tout 250 centimètres cubes.

Les expériences étaient faites sur le lapin, sur le chien et sur nous-même. On a enfoncé aux animaux une sonde élastique dans le rectum jusqu'au bout, à 25-30 centimètres de profondeur. Pour ne pas irriter trop la muqueuse du gros intestin, nous avons injecté au lapin chaque fois près de 20 centimètres cubes, au chien entre 60-100 centimètres cubes de liquide.

Nous avons voulu nous rendre compte, dans les expériences rapportées dans le tableau III, non seulement de l'influence qu'aura l'injection intra-rectale sur les propriétés leucocytolytiques du sérum en dehors de la digestion, mais aussi voir comment réagira le sang sur cette absorption au moment où doit paraître la leucocytolyse digestive. Cette dernière série des expériences reproduirait, aussi exactement que possible, les phénomènes complexes qui s'observent dans l'organisme au cours de la digestion.

TABLEAU III

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de sujet examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.-
N° 1 (25 août 1913)					
Lapin de 2.352 gr., *le sang d'une veine de l'oreille.*					
Avant l'injection.	4 h. 15	9.792	Tout de suite	16.197	
Injection intra-rectale de 20 cmc. d'eau distillée (29° +°) à 4 h. 35.			24h.après	12.566	22,4
5′ après.	4 h. 40	10.179	Tout de suite	16.564	
			24h.après	16.605	0
20′ après.	5 h.	16.034	Tout de suite	16.238	
			24h.après	15.993	1,4
1 h. après.	5 h. 40	43.064	Tout de suite	16.809	
			24h.après	16.728	0
N° (2 26 août 1913)					
Lapin de 2.170 gr., *sang d'une veine de l'oreille.*					
Avant l'injection.	5 h.	9.200	Tout de suite	18.523	
			24h.après	18.727	0
A 5 h. 12 une injection de 20 cmc. d'eau distillée à 32° + °.					
7 ′ après.	5 h. 17	11.954	Tout de suite	18.320	
			24h.après	18.278	0
30′ après.	5 h. 47	12.464	Tout de suite	18.686	
			24h.après	17.380	7,0
1 h. après.	6 h. 12	11.607	Tout de suite	18.564	
			24h.après	17 258	7,0

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang du sujet examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 3 (28 août 1913)					
Lapin de 2.220 gr., sang de la carotide.					
Avant l'injection.	5 h. 15	11.362	Tout de suite	18 768	
			24h.après	12.117	35,4
A 5 h. 30 une injection intra-rectale de 20 cmc. d'une solution de peptone de Witte à 1o/o (33° +°).					
5′ après.	5 h. 35	10.828	Tout de suite	18.278	
			24h.après	11.750	35,7
25′ après.	5 h. 55	11.240	Tout de suite	18 768	
			24h.après	18.482	1,5
55′ après.	6 h. 25	12.648	Tout de suite	18.912	
			24h.après	18.196	3,8
N° 4 (30 août, 1913)					
Lapin de 1.980 gr., sang de la carotide.					
Avant l'injection.	4 h. 35	9.322	Tout de suite	15 789	
			24h.après	10 567	34,4
Immédiatement avant.	4 h. 47	8.506	Tout de suite	16.197	
A 4 h. 49 une inj. intra-rectale de 20 cmc. de peptone de Witte à 3o/o (28° +°).			24h.après	11.750	27,4
11′ après.	5 h.	10.342	Tout de suite	15.628	
			24h.après	15.177	2,9
31′ après.	5 h. 20	9.914	Tout de suite	15.504	
			24h.après	15.544	0
1 h. après.	5 h. 49	10.016	Tout de suite	16.034	
			24h.après	14.443	9,9

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang du sujet examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 5 (7 septembre 1913)					
Homme bien portant avant le lavement.	9 h. 5 du s.	7.956	Tout de suite	9.424	
			24h.après	8.486	9,9
De 9 h. 25 à 9 h. 32 un lavement nutritif (1 verre de lait + 1 jaune d'œuf + 3/4 de verre d'eau).					
20′ après le début.	9 h. 45	8.955	Tout de suite	9.384	
			24h.après	9.547	0
37′ après.	10h.02	9.118	Tout de suite	9.220	
			24h.après	9.343	0
1 h. après.	10h.30	8.608	Tout de suite	9.139	
			24h.après	9.057	0,9
N° 6 (10 septembre 1913)					
I. chien, avant l'injection.	3 h.	8.629	Tout de suite	10.322	
			24h.après	7.792	24,5
A 3 h. 5 injection de 65 cmc. de peptone de Witte à à 1,5 o/o.					
17′ après.	3 h. 22	8.547	Tout de suite	10 363	
			24h.après	10.118	2,3
40′ après.	3 h. 45	8 262	Tout de suite	10.118	
			24h.après	9.628	4,8
A 4 h. le chien mange avec une voracité 250 gr. de viande crue, après une excitation visuelle pendant 1′.					
7′ après le repas.	4 h. 7	10.159	Tout de suite	9.792	
			24h.après	9 996	0
27′ après.	4 h. 27	9 588	Tout de suite	10 036	
			24h.après	9.955	0

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang du sujet examiné	Etude leucocytolitique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 7 (13 septembre 1913)					
I. chien.					
Avant.	3 h.	9.608	Tout de suite	14.484	
A 3 h. 12 on excite le chien par la vue de viande pendant 5'.			24h.après	13.708	5,3
5' après l'excitation.	3 h. 17	6.487	Tout de suite	14.239	
A 3 h. 25 le repas de 250 gr. de viande, à 3 h. 35 injection intra-rectale de 100 cmc. de peptoneà 10/o.			24h.après	10.975	24,3
14' après l'injection.	3 h. 49	8.017	Tout de suite	14.320	
			24h.après	13.668	4,5
35' après.	4 h. 10	8.404	Tout de suite	13.953	
			24h.après	13.545	2,9
1 h. après l'injection.	4 h. 35	8.812	Tout de suite	13.953	
			24h.après	13.423	3,8
N° 8 (17 septembre 1913)					
I. chien.					
Avant.	1 h. 52	7.872	Tout de suite	13.831	
A 1 h. 55 injection intra-rectale de 100 cmc. de peptone à 1 o/o.			24h.après	13.708	0
Une excitation psychique par la viande, de 2 h. 15 à 2 h. 50.					
8' après le début de l'excitation.	2 h. 23	10.302	Tout de suite	14.116	
A 2 h. 37 le chien mange 500 gr. de viande crue.			24h.après	14.198	0
8' après le repas.	2 h. 45	8.955	Tout de suite	13.627	
			24h.après	11.220	17,6
45' après.	3 h. 20	12.444	Tout de suite	13.668	
			24h.après	13.872	0

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytoses du sang du sujet examiné	Etude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 9 (20 septembre 1913)					
I. chien (*exp. de contrôle*)					
Avant.	2 h. 15	12.831	Tout de suite	11.464	
Excitation psychique, de 2 h. 30 à 2 h. 35.			24h.après	11.709	0
7′ après le début de l'excit.	2 h. 37	10.159	Tout de suite	12.320	
			24h.après	7.140	42,0
A 2 h. 45 un repas de 500 gr. de viande crue.					
10′ après le repas.	2 h. 55	10.954	Tout de suite	11.954	
			24h.après	9.996	16,3
1 h. après.	3 h. 45	8.119	Tout de suite	11.424	
			24h.après	8.731	23,5
N° 10 (24 septembre 1913)					
I. chien.					
Avant.	3 h. 10	8.098	Tout de suite	13.586	
A 3 h. 30 injection de 100 cmc. d'acides aminés *non dilués*.			24h.après	9.465	30,3
5′ après l'injection.	3 h. 35	9.098	Tout de suite	13.668	
Excitation psychique de 3 h. 50 à 3 h. 55.			24h.après	11.791	13,7
7′ après le début de l'excitation.	3 h. 57	12.030	Tout de suite	13.831	
			24h.après	11.505	16,8
A 4 h. le repas de 500 gr. de viande crue ; de *4 h. 10 à 5 heures plusieurs selles diarrhéiques liquides*.					
25 h. après le repas.	4 h. 25	9.506	Tout de suite	14.198	
			24h.après	9.506	33,0
55′ après le repas.	4 h. 55	9.078	Tout de suite	14.361	
			24h.après	10.689	25,5

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang du sujet examiné	Etude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre de leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 11 (27 septembre 1913)					
I. Chien					
Avant.	3 h. 10	10.669	Tout de suite	11.872	
			24h.après	9.384	20,9
A 3 h. 23 injection de 100 cmc. d'acides aminés étendus au 1/4.					
			Tout de		
12′ après.	3 h. 35	8.731	suite	11.995	
			24h.après	8.894	25,8
Une excitation psychique de 3 h. 40 à 3 h. 45					
7′ après l'excitation.	3 h. 47	11.199	Tout de suite	12.076	
			24h.après	10.730	11,1
A 3 h. 50 le chien mange 500 gr. de viande crue.					
13′ après le repas.	4 h. 03	12.648	Tout de suite	12.607	
			24h.après	11.197	11,2
			Tout de		
55′ après le repas.	4 h. 45	11.240	suite	12.648	
			24h.après	10.077	20,3
N° 12 (2 octobre 1913)					
I. Chien.					
Avant.	10h.20	9.139	Tout de suite	13 137	
A 10 h. 30 repas d'une livre de viande crue.			24h.après	11 709	10,8
			Tout de		
13′ après.	10h.43	9.322	suite	13.708	
A 10 h. 50 lavement (20 cc. de peptone à 10/0 + 20 cmc. d'acides aminés + 60 cmc. d'eau distillée)			24h.après	11 668	14,9
			Tout de		
25′ après l'injection.	11h.15	12.117	suite	13.219	
			24h.après	13.627	0
50′ après l'injection (1 h. 10′ après le repas).	11h.40	13.708	Tout de suite	12.974	
			24h.après	12.933	0

En poussant la sonde à 25 ou 30 centimètres de profondeur dans le rectum, nous avons sûrement dépasé le rectum proprement dit (du chien et surtout celui du lapin). Même, s'il n'en était pas ainsi, on sait, depuis les observations de Czerny 68) de Latzchenberger (68), de Voit et Bauer (69), de Eichhort (70) et d'autres, que le rectum absorbe aussi parfaitement que le reste du gros intestin. Il paraît que les peptones, le suc de viande, les albumines du lait, l'extrait de viande de Liébig ne soient pas transformés par le gros intestin avant leur absorption. Cependant Czerny et Latzchenberger ont vu, chez une personne ayant un anus contre nature de la région de l'S iliaque, une sacharification de l'empois d'amidon introduit *per anum*.

Après ce court préambule, passons à nos expériences.

Dans les deux premières expériences sur le lapin (v. tableau III), nous avons injecté vingt centimètres cubes d'eau distillée. Mais il est presque certain, étant donné que le gros intestin est un lieu où se fait la peptorisation des matières par les microbes, que l'eau, en s'absorbant, a entraîné avec elle de la peptose. Comme on voit, cette injection est suivie déjà cinq minutes après d'une forte leucocytose avec apparition d'antileucocytolysine dans le sérum.

Cette leucocytose va en augmentant et a atteint dans notre première expérience le chiffre de 43,064 leucocytes. Puisque nous n'avons pas rencontré plus tard des chiffres aussi élevés, il y a lieu de croire

que dans ce cas il se produit une faute quelconque; il est possible, par exemple, que les veines ont été comprimées par une position vicieuse de l'oreille. Pour éviter plus tard les erreurs de ce genre, nous avons pris le sang pour la numération leucocytaire dans la carotide.

Dans l'expérience n° 2 nous avons maintenu notre lapin à jeûn complet pendant vingt-quatre heures. La présence d'antileucocytolysine dans le sérum avant l'injection a affaibli quelque peu la force de la démonstration de l'action sur le sang des injections intrarectales. Cependant dans les deux cas la courbe leucocytaire a été bien démonstrative et la disparition de la leucocytolysine existant dans le sérum avant l'injection (n° 1) cinq minutes après était bien significative pour nous. Nous avons pensé, en effet, que pour que l'effet d'injection fût bien démonstratif il fallait choisir des lapins en pleine digestion. C'est pour ça que nous avons pris deux lapins (exp. 3 et 4) en flagrant délit, pour ainsi dire, avec des feuilles de chou dans la bouche, en comptant ainsi de trouver dans leurs sérums avant l'injection la présence de la leucocytolysine d'un pouvoir plus ou moins prononcé.

Les expériences nous ont donné raison. Elles étaient instructives pour nous au plus haut degré. En effet, dans les deux cas avant l'expérience les sérums détruisaient près de 35.4 o/o des globules blancs ; la leucocytolyse allait en augmentant, si l'on se rapporte au chiffre des leucocytes (quoiqu'il n'y eût pas

eu de correspondance mathématique entre le pouvoir leucocytolytique des sérums avant et immédiatement avec l'injection — exp. 4). Il est fort possible que chez le lapin l'absorption commence très rapidemment et que les premières portions absorbées arrivent dans le foie cinq minutes après l'injection. Les deux premières expériences le faisaient croire, au moins. Or, dans l'expérience 3, le sérum recueilli cinq minutes après une injection, accusait toujours un fort pouvoir leucocytolytique et la courbe leucocytaire baissait toujours. La marche semblable de la leucocytolyse a été notée dans l'expérience n° 4 (sérums avant et immédiatement avant). Mais onze minutes après (exp. 4.) et vingt-cinq minutes après (ex. 3) on observait déjà une leucocytose bien prononcée du sang et la leucocytolysine disparaissait dans les sérums correspondants. Cet état se maintenait à peu près jusqu'à la fin de la première heure. Les expériences étaient très instructives, parce qu'elles montraient par cette même lenteur de l'apparition d'antileucocytolysine et de la leucocytose dans les expériences 3 et 4 en comparaison avec les deux premières expériences que le sang était une arène d'une véritable lutte entre deux sécrétions opposées, leucocytolytique et antileucocytolytique. Nous avons déjà vu que Manoukhine a neutralisé *in vitro* le sérum leucocytolytique par un sérum antileucocytolytique et qu'il a admis le même mécanisme pour *in vivo*, en constatant la présence de la leucocytolysine pendant une hypoleucocy-

tose et de l'antileucocytolysine pendant une hyperleucocytose après des injections intraveineuses.

Par nos expériences, nous avons réalisé et suivi ce conflit de deux sécrétions opposées dans le sang du lapin.

Ces constatations nous ont permis de dresser tout un plan des expériences sur un chien, qui, en contrôlant les résultats obtenus sur le lapin, répondraient sur des questions qui nous préoccupaient.

D'abord, nous avons répété l'expérience avec une injection intra-rectale sur nous-même. Le résultat (exp. 5) en a été tout à fait analogue à celui obtenu sur le lapin. En effet, vingt minutes après le début du lavement nutritif, composé de lait, jaune d'œuf et eau, le chiffre des leucocytes a augmenté de 1.000 et le sérum correspondant a démontré la présence de l'antileucocytolysine. Ce résultat a confirmé complètement ceux obtenus avant nous par Ouvaroff (71), Rencki (26) et Ziarko (25). Dans sa thèse, Ouvaroff (71), après avoir étudié le sang chez plus de 50 personnes, à qui il a fait des lavements nutritifs, arrive à des conclusions que voici : « Les mélanges nutritifs introduits par rectum ont toujours provoqué dans un degré plus ou moins prononcé une augmentation du nombre des globules blancs ; quelques-uns de ces mélanges augmentaient le nombre de leucocytes, même à un degré bien prononcé... Autant qu'on le pouvait voir, le nombre des globules blancs augmentait parallèlement au temps du séjour des lavements dans l'intestin.

Nous avons observé pas mal de fois qu'une addition de vin aux lavements faisait accroître la leucocytose.» Cet auteur a fait malheureusement ses numérations une heure après l'administration du lavement au plus tôt.

Ziarko (25) a observé lui aussi une leucocytose à la suite des lavements nutritifs administrés *par rectum* ou par un anus contre nature.

Pour nous ce sont les observations de Rencki (26) qui sont les plus intéressantes, parce que cet auteur a fait ses numérations à peu près dans nos conditions. En effet, dans deux cas par exemple, il administre un lavement composé de 400 grammes de lait, 2 œufs et 15 grammes de nutrose. Il obtient les résultats que voici : avant l'administration 8.000 leucocytes, une demi-heure après 8.600 ; une heure après 9.600 ; une heure et demie après : 10.400, ou avant l'administration 5.500 ; une demi-heure après 5.600 ; une heure après 7.000. Comme nous l'avons vu, cet auteur, en se basant sur ces observations, admet que la leucocytose digestive est due à l'absorption des aliments digérés et son absence chez les personnes atteintes du cancer gastrique, à une imperméabilité pylorique.

Dans les expériences sur le chien nous avons poursuivi un autre but. Le fait d'une leucocytose consécutive à une administration des lavements nutritifs était incontestable. Nous avons vu aussi dans les expériences sur les lapins qu'une injection intra-rectale peut provoquer un arrêt d'une leucocy-

tolyse digestive en voie de développement. Il était fort intéressant de voir se réaliser dans le sang du chien ce conflit de la leucocytolyse, provoquée par un repas et de l'antileucocytolyse, qui suit une absorption des substances introduites dans le gros intestin. C'était d'autant plus intéressant que ces expériences réaliseraient parfaitement les processus qui se développent normalement au cours de la digestion.

Les expériences n° 6 à 11 du tableau III montrent les conséquences pour l'organisme, du repas ou d'une excitation psychique par la vue de la viande combinés avec une absorbation des substances nutritives, introduites *per rectum*. Il est évident, que si l'absorption des liquides se fait très rapidement chez le lapin, vu la ténuité excessive de ses parois intestinales, tel ne serait pas le cas chez le chien dont les parois intestinales sont beaucoup plus épaisses.

L'expérience n° 6 montre que dix-sept minutes après l'injection intra-rectale de la peptone de Witte le sérum perd ses propriétés leucocytolytiques primitives et que la courbe leucocytaire reste sensiblement au même niveau, mais quand le chien mange sa viande cinquante-cinq minutes après l'administration de la peptone, cette courbe leucocytaire fait un saut et le nombre des globules blancs augmente déjà sept minutes après le repas de 2.000 globules en même temps que le sérum accuse les propriétés empêchantes, antileucocytolytiques. Auparavant nous avons toujours observé une baisse leucocytaire près de 1000 à 2000 globules blancs cinq minutes après le

repas avec une apparition de la leucocytolysine et maintenant c'est juste le contraire que nous constatons.

Dans l'expérience n° 7 nous combinons une excitation psychique avec un repas de viande et malgré ces deux puissants stimulants de la sécrétion leucocytolytique, la courbe leucocytaire monte déjà quatorze minutes après l'administration du lavement peptoné et cette élévation se poursuit pendant toute une heure après le repas. Le sérum, qui a marqué, comme c'est la règle, la présence de la leucocytolysine cinq minutes après l'excitation psychique contient dans tous les autres échantillons l'antileucocytolysine.

L'expérience suivante (n° 8) montre la même chose. Une injection préalable de peptone dans le rectum change complètement l'effet qu'on observe toujours après une excitation de l'appétit du chien. Le repas, qui produit ici une baisse habituelle du nombre leucocytaire et une apparition de la leucocytolysine dans le sérum, ne maintient son effet que pendant un court délai, parce que déjà quarante-cinq minutes après le chiffre leucocytaire monte prodigieusement et le sérum contient l'antileucocytolysine. De la sorte, cette expérience confirme les précédentes, en soulignant le conflit des deux sécrétions en question.

Les expériences 10, 11 et 12, faites avec une injection des acides aminés non dilués, dilués et mélangés avec de la peptone, montrent en somme, elles aussi, qu'une injection intra-rectale

est suivie d'une réaction qui diffère complètement de celle qu'on observe pendant la première heure après le repas. Cependant il faut dire que les acides aminés étendus au 1/4 (exp. 11) sont beaucoup plus faibles, quant à leur effet antileucocytolytique que ces mêmes acides mélangés avec de la peptone (exp. 12)

L'expérience numéro 10 nous paraît fort intéressante : les acides aminés de la solution-mère (non dilués) produisent tout d'abord leur effet empêchant pendant et après l'excitation psychique. Mais, ayant provoqué une forte irritation de la paroi intestinale, ils sont rejetés avec des selles diarrhéiques. Cette diarrhée survient tout de suite après le repas du chien et la réaction leucocytaire et sérique acquiert sa physionomie habituelle.

Enfin, dans l'expérience 9 nous avons, pour le contrôle, excité le chien par la vue de viande et administré ensuite un repas de 500 grammes de viande crue. Le sang du chien a montré une hypoleucocytose et la présence de la leucocytolysine comme c'est la règle, quand on ne combine pas ces excitations et repas avec une injection intra-rectale.

Il s'agit maintenant d'interpréter les faits.

Mais avant de le faire, nous croyons utile de rappeler en quelques lignes certaines fonctions du foie, telles qu'elles ressortent de l'étude de nombreux auteurs. Si nous le faisons ici, c'est qu'il y a une tendance de la part de plusieurs travailleurs, qui ont étudié la leucocytose digestive, de faire trop

facilement des analogies entre les phénomènes sanguins, observés au cours de la digestion, et ceux qui ont lieu après une injection intraveineuse des substances étrangères.

Nous pouvons, dans une certaine mesure, considérer les expériences du tableau III comme des injections faites dans le système de la veine-porte. Aussi les opposerons-nous à des injections intraveineuses périphériques.

Les considérations purement anatomiques suffisent déjà pour comprendre qu'il y a une différence profonde entre la voie, suivie dans les deux cas, par la substance injectée.

En effet, dans le cas d'une injection intraveineuse périphérique cette substance parcourt tout le système circulatoire et en particulier pénètre tout d'abord par une grosse artère splénique dans la rate et, beaucoup plus tard, peu à peu, par les veines fonctionnelles du foie dans ce dernier organe. Par contre, s'il s'agit d'une injection dans le système de la veine-porte, la dite substance pénètre tout entière et d'un seul coup dans le foie.

Or; il ressort de nombreux travaux que le foie joue un rôle primordial dans la défense de l'organisme. Les travaux de notre maître, le professeur H. Roger (72) ont beaucoup contribué à l'étude de ce rôle : « Le foie, écrit le professeur Roger dans sa thèse inaugurale, arrête la plupart des substances que lui amène la veine-porte : il en emmagasine quelques-unes, il en élimine d'autres ; il en est

auxquelles il fait subir de profondes modifications. Les travaux de Héger, de Schiff, de Lautenbach, de Jacques ont montré que le foie arrête une grande partie des alcaloïdes végétaux qui le traversent. Nous avons vérifié cette assertion en étudiant la nicotine, la quinine, la morphine, la cicutine, l'atropine, l'hyoscyamine, la strychnique et la vériatrine. Nous avons trouvé une action semblable sur le curare, ce qui explique en partie la résistance des animaux auxquels cette substance est administrée par la voie digestive.

« Nos recherches ont porté sur d'autres produits organiques : Cl. Bernard avait déjà indiqué que l'albumine de l'œuf se modifie par son passage à travers le foie ; M. Bouchard est arrivé à un résultat analogue avec la caséine : *nous avons constaté que le foie arrête aussi les peptones*, les poisons putrides, les produits toxiques des fermentations intestinales »... « *Les expériences* que nous avons rapportées dans ce travail, *nous montrent que le foie joue un rôle capital dans la protection de l'organisme contre les intoxications.* »

Les auteurs russes, qui ont étudié le rôle du foie sur les chiens avec la fistule d'Eck concluent aussi dans le même sens. Ainsi, par exemple, le travail capital de Hahn (73), Massen (73), Nencki (73), et J.-P. Pawloff (73), est particulièrement intéressant pour nous. L'exclusion du foie retentit profondément sur le caractère de l'animal : « De doux et obéissants qu'ils étaient, ils deviennent méchants et

entêtés... Cet état d'irritation se calme parfois peu à peu, l'animal devient de nouveau tranquille et doux ; mais, souvent, ce calme n'est que le précurseur d'une nouvelle crise d'excitation : l'animal est continuellement en mouvement, il tourne dans sa cage, monte aux murs, ronge tout ce qu'il trouve, l'écuelle, les barreaux de la cage, fait des culbutes et finalement est pris des convulsions cloniques et tétaniques. »

« *Nous avons observé, dès le début, un certain rapport entre la nourriture des animaux et l'intensité des premières crises dont nous avons parlé plus haut.*

« Les observations ultérieuses nous ont fait voir des relations plus précises entre le régime de la nourriture et les crises nerveuses des animaux. *Nous avions remarqué plusieurs fois que, dès qu'un de nos chiens se jetait avec avidité sur la viande, il ne tardait pas à payer sa gloutonnerie par un accès plus ou moins fort, suivi assez souvent de mort.* » Plusieurs expériences sur la digestion permettent à ces auteurs d'arriver à cette conclusion capitale pour nous » : *Les chiens chez lesquels le sang du canal digestif passe directement, par suite de l'opération d'Eck, dans la veine cave inférieure, sans pénétrer dans le foie, ne peuvent pas manger de la viande, sans éprouver de graves troubles du système nerveux, entraînant parfois la mort.*

« Que signifie, continuent les auteurs, le phénomène caractéristique, les symptômes nerveux particuliers qui se produisent après la consommation

d'une quantité considérable de viande ? La plus logique serait de chercher la réponse dans les travaux de Schrœder et de Minkowski, sur le rôle du foie dans le phénomène de la transformation des produits intermédiaires de la métamorphose de l'albumine en ses produits définitifs, l'urée et l'acide urique. Dans cet ordre d'idées, nos animaux nous auraient présenté le tableau d'un empoisonnement produit par ces corps intermédiaires. »

Nous ne pouvons malheureusement pas citer plus longuement ce travail remarquable. Disons seulement que les crises nerveuses dont parlent les auteurs, apparaissent chez les chiens à fistule d'Eck, déjà deux heures après le repas de viande crue, c'est-à-dire sensiblement au moment où la leucocytolyse commence à faiblir, et la courbe leucocytaire commence à remonter comme nous allons le voir dans les expériences suivantes.

Ces deux citations suffisent largement pour montrer l'abîme qui existe entre l'injection intraveineuse périphérique et « l'injection dans le système de la veine-porte ». L'intervention immédiate du foie dans le second cas change de tout en tout les conséquences pour l'organisme de pénétration des substances dans le sang.

Eh bien, quelle interprétation faut-il donner à nos expériences ?

Les substances introduites dans le rectum, s'absorbent plus ou moins rapidement et arrivent nécessairement dans le foie.

Ce dernier organe arrête les peptones et tout ce qui a été dilué par leur véhicule dans le gros intestin et absorbé ensuite. Le travail de leur transformation ultérieure, hyperfonctionnement momentané du foie, fait apparaître dans le sang l'antileucocytolysine, produit de la sécrétion interne de cet organe. Une fois dans le sang, l'antileucocytolysine empêche la destruction des leucocytes et contribue à une production de la leucocytose sanguine.

Dans les expériences (lapin, homme), où notre intervention se borne là, la courbe leucocytaire monte assez régulièrement après les injections intrarectales. Mais dans les expériences sur le chien, où nous apportons en même temps une excitation psychiques et un repas, la courbe leucocytaire monte par sauts et par cela diffère de la courbe leucocytaire du lapin et de l'homme.

Comment expliquer ce fait ?

Dans le premier cas (lapin, homme) nous n'interv enons pas activement dans la lutte des ferments, nous ne faisons en somme que suivre la marche régulière d'une sécrétion antileucocytolytique. Au contraire, en excitant le chien par la vue de viande et en lui donnant à manger, nous intervenons activement aussi dans la sécrétion des leucocytolysines, en fouettant pour ainsi dire cette sécrétion. Il est facile de comprendre que la leucocytolyse est un acte complexe : au moins deux facteurs y prennent part. D'une part, la sécrétion du ferment leucocytolytique, destructeur des leucocytes, et de l'autre,

la production de ces leucocytes par la moelle osseuse.

On sait, en effet, que tous les auteurs, Lœwit, Werigo, Botkine, A. Robin, Dominici, Manoukhine, etc., sont d'accord que l'hypoleucocytose et l'hyperleucocytose consécutives à des injections intraveineuses se font toujours et presque uniquement aux dépens des polynucléaires-leucocytes, produits par la moelle osseuse. Le même fait est admis comme nous l'avons vu plus haut pour les cas d'hypo et hyperleucocytose digestives. Cette intervention de la moelle osseuse dans la production de l'hyperleucocytose, consécutive à des injections intraveineuses, est particulièrement bien étudiée par Dominici.

Ayant décrit les deux réactions sanguines indiquées plus haut il dit ceci :

» A ces modifications de l'équilibre leucocytaire se joint ce que j'ai appelé la réaction normoblastique du sang, réaction d'infection au même titre que la polynucléose. C'est l'apparition dans les vaisseaux périphériques d'hématies nucléés ayant le type de normoblaste d'Ehrlich et dont l'essor accompagne le retour des polynucléaires neutrophiles.

« D'où viennent ces leucocytes neutrophiles et ces globules rouges à noyau, si ce n'est de la moelle osseuse, seul organe, où ils sont normalement accumulés en grand nombre? Polynucléose neutrophile (Kurlow-Ehrlich), poussée normoblastique (Dominici) impliquent donc chacune de leur côté une mise en activité anormale de la moelle osseuse et la

valeur de ces deux réactions est rehaussée en pareil cas par leur coïncidence. »

Il nous semble que nos expériences montrent que cette activité de la moelle osseuse dont parle Dominici est beaucoup plus précoce qu'on ne le pense, et voici sur quoi nous nous basons.

En effet, dans nos expériences sur le chien nous arrivons à l'aide de l'injection intra-rectale à dissocier cet acte complexe de la leucocytolyse, en supprimant un de ses facteurs, la leucocytolysine, en la neutralisant par l'antileucocytolysine produite par le foie excité. L'élévation brusque des leucocytes après le repas ou après une excitation psychique nous montre bien que la moelle osseuse est en activité dès le début de la leucocytolyse. Cette leucocytose brusque s'explique donc par le fait que l'autre composant d'une réaction leucocytolytique, la production des leucocytes, subsiste.

Donc le fait, que, dans le cas où l'on ne fait pas d'injection intra-rectale, il se produit à la suite de l'excitation psychique et du repas, une baisse de 1 à 2.000 globules blancs et que le nombre des leucocytes, où l'on fait une injection intra-rectale, augmente exactement de ce chiffre après l'excitation psychique ou après le repas, ce fait nous indique qu'il existe des relations fonctionnelles entre la rate et la moelle osseuse, se faisant par l'intermédiaire du système nerveux ou par tout autre mécanisme. Dès que la rate entre en activité, la moelle osseuse fait de même pour réparer les pertes leucocytaires dues à

l'apparition des leucocytolysines dans le plasma. L'augmentation brusque du nombre des leucocytes juste après l'excitation psychique ou après le repas, c'est-à-dire au moment où ce nombre diminue quand l'injection n'a pas lieu, doit être expliquée par la suppression d'un des facteurs, la leucocytolysine, et par l'activité non entravée de l'autre, la production leucocytaire.

On pouvait déjà soupçonner cette relation entre la rate et la moelle osseuse lors des expériences sur la leucocytolyse psychique. En effet, nous avons alors noté que la leucocytolyse pscyhique est suivi déjà au bout de vingt-cinq minutes d'une leucocytose quelquefois très prononcée.

L'idée des relations semblables n'est pas nouvelle. Ainsi dans le travail cité plus haut, Dominici dit ceci : « en vertu d'une remarquable communauté de sort, hématies et polynucléaires neutrophiles issus du même foyer originel, la moelle osseuse, circulant parallèlement dans les vaisseaux sanguins, s'arrêtent en même temps dans la rate et y sont détruits simultanéments dans le même élément, le gigantophagocyte...

» De plus se produit du côté de la moelle osseuse le début d'une véritable réaction compensatrice que caractérisent la poussée des polynucléaires neutrophiles et celle des hématies nuclées (réaction normoblastique concomitante).

» Ainsi se trouve renforcée l'opposition existant normalement entre la rate et la moelle osseuse,

opposition sur laquelle ont insisté dans ces derniers temps Metchnikoff et Ehrlich. La rate exagère, en effet, son pouvoir leucopoiéque d'une part ses propriétés gigantophagocytaires d'autre part, en détruisant d'une façon exagérée hématies et polynucléaires issus en plus grande quantité de la moelle osseuse. »

En résumé, le fait qu'une injection intrarectale est suivie, dès que la substance introduite dans le rectum commence à s'absorber, d'une forte leucocytose avec une apparition d'antileucocytolysine dans le sérum nous prouve que le second moment de la réaction leucocytaire au cours de la digestion, la leucocytose, est dû à une absorption par les intestins des produits digérés.

Ces produits arrivent nécessairement par la veine porte dans le foie, producteur d'antileucocytolysine. La glande hépatique excitée à mesure qu'elle reçoit les produits absorbés, sécrète l'antileucytolysine, qui neutralise la leucocytolysine, sécrétée par la rate. C'est donc cette absorption des produits digérés et la sécrétion consécutive du foie, qui arrêtent apparemment, mais qui neutralisent en réalité la sécrétion continue de la rate.

Quand on juge l'activité de la rate en se basant sur l'intensité de sa circulation, sur son hyperhémie, on voit que cet organe, d'après Schiff et d'autres auteurs, atteint ses plus grandes dimensions quatre à six heures après le repas. Il est impossible d'admettre qu'à ce moment la rate ne sécrète pas la leucocytolysine. Mais si l'on n'observe pas directement

la présence dans le sang de la leucocytolysine c'est qu'elle est neutralisée dès son apparition par l'antileucocytolysine du foie. La leucocytose traduit indirectement cette sécrétion splénique.

L'étude des formes de dissolution au cours de la digestion, exposée dans la thèse de Syrenski, confirme entièrement notre manière de voir. On se rappelle, en effet, que cet auteur a observé le plus grand nombre de ces formes justement au moment de la leucocytose digestive. La courbe des formes de dissolution suit servilement celle des leucocytes surtout au moment de la leucocytose, tandis que pendant l'hypoleucocytose digestive le pourcentage des formes de dissolution diminuent dans des proportions très considérables. Mais nous avons vu que pendant la leucocytose digestive le sang, riche en antileucocytolysine, ne détruisait pas les globules blancs et, au contraire, la présence de la leucocytolysine pendant l'hypoleucocytose produisait une destruction abondante des globules blancs du sang. Nous avons vu aussi que pendant la leucocytose digestive il y avait un conflit, une lutte véritable de deux sécrétions opposées. Il existe un proverbe russe qu'on peut traduire ainsi : quand les seigneurs se battent, c'est la valetaille qui perd les cheveux. La même chose s'observe avec des leucocytes. Sous l'influence de cette lutte de deux ferments, sous l'influence de leurs propriétés contradictoires les leucocytes se détériorent plutôt que ne se détruisent, d'où cette abondance des formes de dissolution, observées par

Syrenski pendant la leucocytose digestive. Nous avons vu plus haut que E.-S. Botkine s'exprime à peu près de la même manière à propos de ses formes de dissolution. A la même interprétation se range plus tard Manoukhine d'après l'étude de la formule leucocytaire du sang des mélanges après leur séjour vingt-quatre heures à l'étuve.

CHAPITRE VI

LA RAPIDITÉ DE L'APPARITION DE LA LEUCOCYTOSE

SUIVANT L'ÉTAT PHYSICO-CHIMIQUE DES ALIMENTS
LES REPAS RÉPÉTÉS

Mais on pouvait se convaincre encore par un autre moyen que la leucocytose digestive est due à l'absorption des produits digérés après le repas. En effet, nous avons déjà vu lors des expériences rapportées dans le tableau I, que dans le repas mixte, où figurait la soupe et le vin, la leucocytose est apparue bien rapidement. Il est probable que ce fait a été lié à une sécrétion psychique de l'estomac, qui devait être de courte durée dans le repas avec la soupe ; mais nous avons envisagé aussi une autre explication ; c'est la rapidité de l'absorption de nourriture liquide.

En partant de cette dernière idée nous avons cru que tel ou tel état physico-chimique de la nourriture nous permettrait de résoudre définitivement la question posée. La rapidité de la digestion, donc de l'absorption dépend évidemment dans une large mesure de cet état de la nourriture.

Nous avons donc fait quelques expériences sur le

chien, en lui donnant pour le repas alternativement de la viande crue en gros morceaux, de la viande crue hachée, de la viande cuite pendant une demie-heure, du bouillon de viande et du lait.

Ensuite dans le souci constant de suivre une bonne technique, d'avoir en elle une reproduction aussi exacte que possible des phénomènes physiologiques étudiés, nous avons cru utile de vérifier encore une fois nos expériences avec des injections intra-rectales. La chose était parfaitement possible.

En effet, nous supposons que trois, quatre heures après le repas commence l'absorption des aliments digérés. Nous n'avons pas oublié que le chien à fistule d'Eck commence la crise d'auto-intoxication déjà deux heures après le repas de viande. La chose est donc absolument certaine. Si nous administrons un repas de viande à 10 heures du matin, par exemple, nous trouverons notre chien à 2 heures de l'après-midi dans les mêmes conditions qu'après une injection intra-rectale, dans les deux cas nous trouverons le foie excité par les produits absorbés. Si nous servons à notre chien à ce moment un deuxième repas, nous devrons observer ce que nous avons vu dans les expériences avec injection intra-rectale. Nous avons fait trois expériences de ce genre.

TABLEAU IV

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de chien examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 1 (6 octobre 1913)					
I. Chien avant.	1 h. 57	11.138	Tout de suite	12.525	
			24h. après	9.547	23,7
A 2 heures, avale 500 grammes de viande crue en gros morceaux.					
6′ après.	2 h. 6	11.260	Tout de suite	11.954	
			24h. après	9.628	19,4
1 heure après.	3 h.	8.384	Tout de suite	12.403	
			24h. après	8 527	31,2
2 heures après.	4 h.	8 282	Tout de suite	11.750	
			24h. après	5.875	50,0
3 heures après.	5 h.	10.791	Tout de suite	12.076	
			24h. après	9.955	17,5
N° 2 (9 octobre 1913)					
1. Chien avant.	11h.58	12.301	Tout de suite	12.117	
			24h. après	10.404	14,1
A midi le repas de 750 grammes de viande crue en gros morceaux.					
5′ après.	12 h. 5	11.526	Tout de suite	12 076	
			24h. après	6.732	44,2
1 heure et demie après.	1 h. 30	10 587	Tout de suite	12.607	
			24h. après	7.670	39,1
3 heures après.	3 h.	10.914	Tout de suite	12 484	
			24h. après	8.323	33,3

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de chien examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
4 heures après.	4 h.	14.055	Tout de suite	12.892	
			24h.après	12.964	0
5 h. 30 après.	5 h. 30	14.260	Tout de suite	12.648	
			24h.après	12.525	0,9
N° 3 (15 octobre 1913)					
I. chien avant.	11h.30	11.403	Tout de suite	14.566	
			24h.après	14.810	0
A 11 h. 35, repas d'un litre de bouillon de viande.					
7′ après le repas.	11h.42	10.567	Tout de suite	14.606	
			24h.après	12.158	16,8
1 heure après.	12h.35	10.791	Tout de suite	14.647	
			24h.après	10.934	25,3
1 h. 30 après.	1 h. 5	11.770	Tout de suite	14.892	
			24h.après	15.136	0
2 heures après.	1 h. 35	11.893	Tout de suite	14.524	
			24h.après	14.669	0
2 h. 30 après.	2 h. 5	11.281	Tout de suite	15.055	
			24h.après	15 177	0
N° 4 (24 octobre 1913)					
I. chien avant.	10h.13	12.240	Tout de suite	11.709	
			24h.après	11.016	5,9
A 10 h. 15 le repas de 500 grammes de viande cuite.					
5′ après le repas.	10h.20	11.689	Tout de suite	11.260	
			24h.après	8.812	21,0

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de chien examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
			Tout de suite	11.117	
1 h. 30 après.	11h.45	10.995	24h.après	9.547	14,1
			Tout de suite	11.546	
3 h. 30 après.	1 h. 45	10.383	24h.après	8.241	29,5
			Tout de suite	11.913	
4 h. 30 après.	2 h. 45	14.178	24h.après	11.301	5,1
			Tout de suite	11.424	
5 h. 30 après.	3 h. 45	18.502	24h.après	11.668	0
N° 5 (29 octobre 1913)					
			Tout de suite	14.320	
I. chien, avant.	10h.10	15.116	24h.après	14.484	0
A 10 h. 15 le repas de 3/4 de litre de lait.					
			Tout de suite	13.586	
8′ après.	10h.23	13.810	24h.après	9.669	28,8
			Tout de suite	14.016	
1 h. 20 après.	11h.35	11.974	24h.après	9.792	30,1
			Tout de suite	13.433	
2 h. 15 après.	12h.30	11.607	24h.après	12.036	10,4
			Tout de suite	13 627	
3 h. 5 après.	1 h. 20	13.484	24h.après	13.912	0
			Tout de suite	14.076	
3 h. 35 après.	1 h. 50	13.504	24h.après	14.402	0
N° 6 (5 novembre 1913)					
			Tout de suite	11.056	
I. chien, avant.	10h.15	11.342	24h.après	11.342	0

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de chien examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
A 10 h. 20 le repas de 250 grammes de viande crue hachée.					
5′ après.	10 h. 25	10.567	Tout de suite	11.464	
			24 h. après	9.628	16,0
2 heures après.	12 h. 20	10.775	Tout de suite	11.791	
			24 h. après	11.995	0
3 heures après.	1 h. 20	11.872	Tout de suite	11.832	
			24 h. après	12.321	0
4 heures après.	2 h. 20	13.321	Tout de suite	11.587	
			24 h. après	12.158	0
N° 7 (11 octobre 1913)					
I. chien, le chien mange 500 grammes de viande crue à 12 heures.					
3 h. 55 après ce repas.	3 h. 55	13.810	Tout de suite	19.828	
			24 h. après	17.584	11,3
A 4 heures, deuxième repas de 500 grammes de viande crue.					
7′ après le deuxième repas.	4 h. 7	13.525	Tout de suite	19.706	
			24 h. après	19.135	2,8
40′ après.	4 h. 40	14.626	Tout de suite	19.135	
			24 h. après	19.380	0
1 h. 8 après.	5 h. 8	14.871	Tout de suite	19.502	
			24 h. après	19.502	0
N° 8 (17 octobre 1913)					
I. chien, le chien reçoit à 10 h. 15 375 grammes de viande crue.					

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang de chien examiné	Étude leucocytolytique des sérums correspondants		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
4 h. 10 après ce repas.	2 h. 25	12.056	Tout de suite	16.685	
			24h.après	15.993	4,1
Excitation psychique à 2 h. 40 pendant 5'.					
5' après l'excitation.	2 h. 45	12.729	Tout de suite	16.116	
			24h.après	15.626	3,0
A 2 h. 50 le repas de 375 grammes de viande.					
30' après le deuxième repas.	3 h. 20	14.609	Tout de suite	16.564	
			24h.après	15.993	3,4
1 heure après le 2e repas.	3 h. 50	16.075	Tout de suite	16.646	
			24h.après	16 962	0

N° 9 (21 octobre 1913)

I. chien, premier repas à 11 heures, 500 grammes de viande crue.					
4 h. 23 après ce repas.	3 h. 23	14.871	Tout de suite	13.219	
			24h.après	12.525	5,2
A 3 h.30, deuxième repas de 500 grammes de viande.					
12' après.	3 h. 42	16.197	Tout de suite	13.464	
			24h.après	13.545	0
40' après.	4 h. 10	16.700	Tout de suite	13.178	
			24h.après	13.056	0,9
1 heure après.	4 h. 30	18.604	Tout de suite	12.974	
			24h.après	12.566	3,1

Nous ne nous arrêterons pas longtemps sur la marche de la leucocytolyse digestive dans les expé-

riences du tableau IV. Disons seulement que contrairement à ce qu'a observé Syrenski, l'hypoleucocytose digestive durait beaucoup plus longtemps chez notre chien que dans les expériences sur les hommes, rapportées par lui. C'est ainsi par exemple qu'après le repas de viande crue en gros morceau (exp. 1 et 2), l'hypoleucocytose (avec un fort pouvoir leucocytolytique du sérum) s'observait encore deux et trois heures après le repas, et dans l'expérience 4 l'hypoleucocytose la plus prononcée était trois heures trente après le repas de viande cuite.

Mais ce qui nous intéresse dans ces expériences, c'est le moment de l'apparition de la leucocytose après le repas. Cette dernière, nous l'avons dit maintes fois, est équivalente pour nous à l'excitation du foie par les produits absorbés.

Or, le moment de l'apparition de cette dernière est très significatif : le tableau nous montre que l'ordre de l'apparition de la leucocytose est le suivant : une heure et demie après le repas de bouillon ; deux heures après le repas de viande hachée ; entre deux et trois heures après le repas du lait ; quatre heures après le repas de viande crue en gros morceaux et quatre heures et demie après le repas de viande cuite. Ainsi, comme nous l'avons supposé, la différence de l'état physico-chimique des aliments entraîne fatalement une différence dans le moment de l'apparition de la leucocytose. Suivant que l'aliment est plus ou moins facilement attaquable par les

sucs digestifs, il est plus ou moins rapidement absorbable.

De la sorte nous pouvons dire avec certitude que le second moment de la réaction leucocytaire, la leucocytose après le repas est dû à l'absorption des aliments digérés et à une excitation consécutive du foie, producteur d'antileucocytolysine. Cette dernière neutralise dans le sang la leucocytolysine, continuellement sécrétée par la rate pendant la digestion, et contribue ainsi, en créant des conditions favorables, à une apparition de la leucocytose.

Cette dernière devrait être appelée la *leucocytose d'absorption*, tandis que c'est *l'hypoleucocytose* seule, qui devra être dénommée *digestive*.

Les trois expériences (n° 7, 8, 9) avec les repas répétés confirment pleinement les résultats obtenus par nous avec des injections intra-rectales.

En effet comme dans les dernières expériences, nous n'observons pas ici de leucocytolysine dans le sérum malgré le repas (deuxième) ; mais toujours, comme dans ces expériences, nous observons des sauts véritables de la courbe leucocytaire. La courbe leucocytaire est inverse, dans ces trois expériences, de celle observée au cours du premier repas.

Quelle est la différence, dans les conditions matérielles, de ces deux sortes d'expériences ? Cette différence consiste uniquement en ce qu'avant le premier repas l'animal était à jeûn, ses glandes, le foie et la rate, étaient au repos, tandis qu'avant le second repas ces glandes sont en activité toutes les deux. L'anti-

leucocytolysine du foie excité par les produits absorbés du premier repas neutralise la leucocytolysine de la rate, dont la fonction sécrétoire est fouettée par le second repas. En supprimant ainsi la leucocytolysine et son effet extérieur, l'hypoleucocytose, cette neutralisation nous relève la suractivité de la moelle osseuse pendant la sécrétion leucocytolitique. Mais dans notre vie, comme dans celle des animaux, les conditions des repas répétés se présentent à chaque instant.

Or, nous avons vu que la leucocytolyse digestive débute exactement en même temps que la sécrétion du suc gastrique.

Nous savons ensuite que, depuis le travail de Lobassoff (75), l'école de Pavloff distingue deux phases de secrétion gastrique ; une phase de la sécrétion psychique et une phase de la sécrétion chimique. La première phase dépend uniquement de l'appétit, d'une influence psychique transmise du cerveau par le pneumogastrique, l'autre phase se trouve sous la dépendance d'une excitation chimique locale, d'une action reflexe sur les terminaisons nerveuses des nerfs spécifiques, excitateurs de la sécrétion, qu'on trouve dans la paroi stomacale.

Les aliments liquides,extraits de viande, bouillon, le lait, l'eau, etc., sont des excitants chimiques de la sécrétion. Ils peuvent provoquer la sécrétion gastrique sans intervention préalable d'une sécrétion psychique. Celle-ci, en liquéfiant, en digérant les aliments, met en liberté les produits, qui deviennent

de la sorte des excitants chimiques. Nous avons vu que la leucocytolyse s'observe à son plus haut degré pendant la sécrétion psychique de l'estomac. Si on compare le pouvoir digestif de deux sécrétions, psychique et chimique, on est frappé par ce fait que le suc psychique a un pouvoir digestif très élevé, qu'il contient beaucoup de pepsine, tandis que le suc chimique est relativement pauvre en pepsine et son pouvoir digestif est inférieur à celui du suc psychique.

Si l'on rapproche ces deux faits, à savoir, le pouvoir élevé du suc psychique, d'une part, et l'existence d'une leucocytolyse pendant la sécrétion, de l'autre, il est difficile de ne pas penser à l'existence d'une liaison causale entre eux...

Si la leucocytolyse existe pendant cette sécrétion, c'est qu'elle est probablement nécessaire pour l'élaboration du suc psychique.

Mais si l'organisme ne souffre pas de l'absence de la leucocytolyse pendant le deuxième, trosième, etc. repas rapprochés, il faut admettre que la phase chimique de la sécrétion gastrique du précédent repas lui assure largement la continuité et la haute qualité de la sécrétion. Il nous semble donc que ces trois expériences prouvent à leur tour que l'organisme n'a besoin de la leucocytolyse que pendant la première phase de la digestion du premier repas, pendant sa phase psychique.

Nous avons vu dans l'historique que plusieurs auteurs (Ziarko, Rencki, etc.), qui ont étudié la leucocytose digestive chez les cancéreux, sont arrivés à

la même conclusion que nous, en ce qui concerne le mécanisme de cette leucocytose. Pour eux, elle est liée à l'absorption des aliments. Le même mécanisme (l'apsorption des aliments) est admis aussi par Lassablière et Richet dans leur récent travail.

Il nous reste à dire quelques mots à propos de la note polémique de Manoukhine qu'il a adressée à la Société de Biologie. Cet auteur nous donne des conseils scientifiques : « il nous semble, dit-il, qu'il est du devoir d'un auteur de connaître la bibliographie du problème qu'il étudie. » D'accord.

Or, Manoukhine, ne sachant évidemment pas les travaux de Ouvaroff, Ziarko et Rencki, commence par formuler ainsi qu'il suit une loi biologique : « *quelle que soit la voie par laquelle on introduit la peptone dans le sang*, on observe toujours d'abord une diminution du nombre des leucocytes qui est remplacée par une leucocytose ». Mais la loi n'est exacte que quand il s'agit de voie intraveineuse, sous-cutanée ou intra-péritonéale.

Nous avons suffisamment insisté sur les raisons anatomiques et physiologiques pour lesquelles la voie portale fait exception à cette loi. Manoukhine injecte dans le rectum d'un chien 20 centimètres cubes de peptone de Witte à 1 o/o. et observe une leucocytolyse prononcée, qui est encore augmentée par un repas de viande.

Par cette expérience il prouve, il nous semble, encore une fois, qu'il ne suit pas cette règle excellente, qui veut qu'il soit du devoir des auteurs de

connaître la bibliographie du problème qu'il étudie. Et, en effet, il ne s'est même pas donné la peine de lire attentivement nos notes parues à cette époque dans *le Bulletin de la Société de Biologie*.

Nous avons pourtant indiqué les doses injectées au lapin (20 cmc.) et au chien (60-100 cmc.). Nous avons prévu, en nous basant sur nos expériences, que certaines substances irritent trop faiblement le foie (tel est le cas des acides aminés étendus) pour que la sécrétion interne de cet organe soit suffisante à neutraliser la sécrétion de la rate. Manoukhine, qui a vu cette neutralisation seulement *in vitro* et qui n'a jamais réalisé le conflit de ces deux sécrétions opposées *in vivo*, ne s'est pas familiarisé avec l'idée de la lutte de ces sécrétions dans le sang. Mais il est facile pourtant de comprendre que la lutte suppose des forces, qui s'opposent l'une à l'autre, et que pour exciter le foie à un degré suffisant, il faut injecter à un chien des doses variant au moins de 60 à 100 centimètres cubes de peptone. Manoukhine, qui n'a malheureusement pas étudié la leucocytolyse physiologique, n'a pas une idée de l'équilibre instable dans lequel se trouve le sang au point de vue de deux ferments découverts par lui.

Si on constate dans le premier échantillon du sang une leucocytolyse, on ne sait pas du tout si cette leucocytolyse va se tarir *spontanément* quelques minutes plus tard ou si, au contraire, elle va croître. Pour qu'une expérience ait une valeur, il faut

savoir fouetter, exciter suffisamment les organes en question.

Le chien de Manoukhine se trouvait justement en état d'un équilibre instable avant l'expérience ; son sérum détruisait en effet 10 o/o des leucocytes avant l'expérience et cela pouvait signifier que cette leucocytolyse allait croître *spontanément* et *indépendamment* d'une injection intra-rectale *anodine* (20 cmc.). Après la publication de cette note nous avons répété plusieurs fois notre expérience sur le lapin. Nous avons toujours obtenu le même résultat qu'auparavant. Comme exemple, nous citerons une expérience du 23 décembre 1913 sur le lapin. Injection intra-rectale du 20 centimètres cubes de peptone de Witte à 3 o/o à 3 h. 44. Avant l'injection 7.201 globules (sérum 15, 5 o/o des globules détruits) ; injection à 3 h. 45 ; sept minutes après, 9.526 (sérum 0 o/o); quinze minutes après 9.812 ; vingt minutes après 9.955 ; trente minutes après 10.302 ; quarante-cinq minutes après 10.852 (sérum 4,4 o/o) ; une heure après 13.729 ; une heure vingt après 14.606 (sérum 0 o/o). Pour voir la différence de réaction leucocytaire *selon la voie d'introduction*, voici encore une expérience du 12 décembre 1913. Injection *intra-veineuse* de 8 centimètres cubes de peptone de Witte à 1 o/o, lapin. Avant l'injection, 1 h. 40, 8.404 globules blancs (sérum 19 o/o des globules détruits) ; injection à 1 h. 45 ; quinze minutes après 4.528 (25 o/o) ; une heure après 2.346 (39,6 o/o) ; une heure et demie 5.814 (8,4 o/o) ; deux

heures après, 6.242 (12,2 o/o) ; deux heures quarante-cinq 9.159 (11,7 o/o).

Enfin nous sommes allé plus loin. En voulant réaliser le conflit de deux sécrétions antagonistes à l'aide des injections simultanées de peptone dans une veine périphérique et dans le rectum, nous avons réussi à faire l'expérience suivante après beaucoup de tâtonnements : 23 janvier 1914, lapin de 1.625 grammes ; à 3 h. 5, une injection intra-rectale de 20 centimètres cubes de peptone de Witte à 7 o/o ; 3 h. 15 4.324 globules blancs (0 o/o des globules détruits) ; 3 h. 28, 4.793 globules, de 3 h. 31 à 3 h. 33 injection intra-veineuse *lente* de 2 centimètres cubes de peptone à 1 o/o ; à 3 h. 34, 4.528 globules blancs (sérum 0 o/o) ; à 3 h. 45, 4.855 globules blancs ; de 3 h. 45 à 3 h. 48, injection intra-veineuse de 2 centimètres cubes de peptone à 1 o/o ; à 3 h. 49, 5.202 globules blancs (sérum 0 o/o) ; à 4 h. 5, 5.304 globules blancs ; de 4 h. 6 à 4 h. 9, injection de 2 centimètres de peptone à 1 o/o ; à 4 h. 10, 5.120 globules blancs (sérum 0 o/o) ; à 4 h. 25, 5.712 globules blancs (sérum o/o). Ainsi donc nous avons réussi à l'aide d'une forte excitation du foie à juguler complètement l'effet des trois injections intra-veineuses de peptone. Pour réussir il faut faire l'injection intra-veineuse très lentement et en petites doses.

Le sujet de notre travail étant tout autre, nous ne pouvons pas nous étendre plus longuement sur ces expériences. Mais nous nous promettons de

reprendre la question de la leucocytolyse consécutive à des injections intra-veineuses et de sa valeur au point de vue de pathologie générale.

CHAPITRE VII

LA LEUCOCYTOLYSE PROVOQUÉE PAR UNE EXCITATION ÉLECTRIQUE AU NERF PNEUMOGASTRIQUE

Nous avons vu qu'une excitation psychique du chien par la vue de viande provoque une leucocytolyse dans le sang. Or, nous savons que le réflexe psychique gastrique passe par le nerf pneumogastrique ; chez le chien dont les deux pneumogastriques sont sectionnés, le repas fictif n'amène aucune sécrétion gastrique. « Le réflexe disparaît complètement et sans retour » (I.-P. Pavloff et Schoumova-Simanovskaja (59). Si le même réflexe psychique amène ces deux sécrétions, gastrique et splénique, il est logique de supposer que sa voie est la même, le tronc du nerf pneumogastrique. Il est de même logique de supposer qu'une excitation directe de ce tronc amènera une sécrétion leucocytolytique. On pourrait, d'ailleurs, s'attendre à un échec vu que l'excitation directe du pneumogastrique n'est pas toujours suivie d'une sécrétion gastrique dans les conditions d'une opération sanglante (voir l'article cité de Pavloff et Schommova-Simanovskaja).

Mais les travaux des auteurs, qui ont étudié les modifications morphologiques du sang après l'excitation électrique du pneumogastrique montrent que l'expérience est parfaitement réalisable.

C'est ainsi que Vinogradoff (76) constate en 1894 qu'une section des vagues provoquent une augmentation légère du nombre des polynucléaires du sang, tandis que leur excitation électrique fait diminuer beaucoup le nombre total des leucocytes. Quant à la formule sanguine pendant cette hypoleucocytose, elle montre que diminution des leucocytes se fait aux dépens des polynucléaires en même temps que le nombre des lymphocytes s'élève.

Cette diminution du nombre leucocytaire à la suite d'une excitation du pneumogastrique est observée aussi par Decastello (77) et Czinner (77). Enfin en 1908, Camus (78) et Pagniez (78), en reproduisant les mêmes expériences constatent la même hypoleucocytose après une électrisation des pneumogastriques. Mais contrairement à ce qu'à observé Vinogradoff ils n'obtiennent pas après une excitation du nerf sciatique de l'hypoleucocytose sanguine ; la constatation de l'hypoleucocytose après une excitation du nerf de Cyon fait répondre aux auteurs affirmativement sur la question à savoir, si l'excitation nerveuse agit sur le taux leucocytaire par l'intermédiaire des modifications de la pression. « La chose est, disent-ils, absolument vraisemblable du fait même de l'identité des résultats obtenus par excitation de deux nerfs fonctionnellement très différenciés. »

Ainsi, comme Vinogradoff, Decastello et Czinner, ces auteurs attribuent l'hypoleucocytose à la baisse de la pression sanguine. Notons encore le travail de Maïkowsky (79) qui constate une élévation du poids spécifique du sang à la suite d'une excitation électrique du pneumogastrique. Cette élévation ne dure pas longtemps et disparaît assez rapidement pour reparaître lors d'une excitation nouvelle.

TABLEAU V

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang examiné	Étude leucocytolytique des sérums		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 1 (10 juillet 1913)					
Petit chien de 5 kilos, anesthésié par une injection de 5 cmc. d'atropomorphine.					
Avant l'excitation (sang de la carotide).	4 h. 20	17.666	Tout de suite	13.994	
			24h. après	9.465	32,3
Une excitation électrique du vague gauche de 4 h. 40 à 4 h. 45.					
5' après.	4 h. 50	15.238	Tout de suite	13.178	
			24h. après	7.384	43,9
22' après.	5 h. 12	15.748	Tout de suite	13.545	
			24h. après	8.119	40,0
Excitation du vague gauche pendant 10' (de 5 h. 20 à 5 h. 30).					
5' après.	5 h. 35	13.647	Tout de suite	13.096	
			24h. après	5.834	55,4
N° 2 (11 juillet 1913)					
Lapin 1.805 gr.					
Avant,	4 h. 15	3.774	Tout de suite	11.016	
			24h. après	9.139	17,0
Excitation électrique du vague droit de 4 h. 25 à 4 h. 30.					
5' après.	4 h. 35	2.917	Tout de suite	11.383	
			24h. après	7.548	33,7

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang examiné	Étude leucocytolytique des sérums		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 3 (3 juillet 1913)					
Lapin 1.580 gr.					
Avant.	5 h. 25	7.038	Tout de suite	12.688	
			24h.après	9.261	27,0
Excitation électrique du vague gauche de 5 h. 30 à 5 h. 45.					
5' après.	5 h. 50	6.568	Tout de suite	12.444	
			24h.après	8.445	32,1
15' après.	6 h. 10	5.365	Tout de suite	12.321	
			24h.après	7.425	39,8
25' après.	6 h. 20	4.100	Tout de suite	12.525	
			24h.après	8.131	35,5
N° 4 (8 juillet 1913)					
Lapin 2.055 gr.					
Avant	10h.15	10.444	Tout de suite	32.028	
			24h.après	33.007	0
Excitation électrique du vague droit pendant 5' de 10 h. 30 à 10 h. 35.					
6' après le début.	10h.36	7.650	Tout de suite	32.068	
			24h.après	24.276	24,3
22' après.	10h.58	7.078	Tout de suite	32.599	
			24h.après	28.437	12,7
39' après.	11h.15	7.588	Tout de suite	31.620	
			24h.après	26.724	15,5
A 11 h. 20, excitation du vague droit pendant 10'.					
1' après.	11h.31	4.182	Tout de suite	32.844	
			24h.après	22.072	32,8
25' après.	11h.35	4.345	Tout de suite	31.824	
			24h.après	19.788	37,8

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang examiné	Étude leucocytolytique des sérums		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 5 (15 juillet 1913)					
Lapin 1.569 gr.					
Avant.	5 h. 20	7.384	Tout de suite	8 691	
			24h.après	8.894	0
Electrisation du vague droit de 5 h. 30 à 5 h. 40.					
5' après.	5 h. 45	6.609	Tout de suite	8.267	
			24h.après	7.466	9,9
20' après.	6 h.	8.425	Tout de suite	8.117	
			24h.après	7.833	3,4
N° 6 (29 octobre 1903)					
Lapin 2.160 gr.					
Avant.	4 h. 20	8.527	Tout de suite	13.668	
			24h.après	13.790	0
Electrisation du vague gauche de 4 h. 25 à 4 h. 30.					
6' après le début.	4 h. 31	5.773	Tout de suite	14.239	
			24h.après	9.180	35,5
25' après.	4 h. 55	6.915	Tout de suite	13.912	
			24h.après	13.502	2,9
Electrisation du vague gauche pendant 10' de 4 h. 56 à 5 h. 6.					
12' après le début.	5 h. 8	5.100	Tout de suite	13.504	
			24h.après	10.648	21,1
34' après.	5 h. 30	4.365	Tout de suite	13.627	
			24h.après	10.200	25,1
N° 7 (17 juillet 1913)					
Lapin 1.768 gr.					
Irrad. du foie de 3 h. 50 à 4h.					
Avant l'électrisation.	4 h. 35	3.406	Tout de suite	12.240	
			24h.après	10.852	10,1
Electrisation du vague droit de 4 h. 50 à 4 h. 55.					

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre de leucocyte du sang examiné	Etude leucocytolytique des sérums		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
5' après.	5 h.	3.304	Tout de suite	13.056	
			24h. après	12.199	5,8
20' après.	5 h. 15	3.794	Tout de suite	12.811	
			24h. après	12.525	2,2
Electrisation du vague droit de 5 h. 30 à 5 h. 40.					
5' après.	5 h. 45	3.304	Tout de suite	12.403	
			24h. après	12.321	0
20' après.	6 h.	3.692	Tout de suite	12 240	
			24h. après	11.872	3,0
35' après.	6 h. 15	4.120	Tout de suite	12.484	
			24h. après	12.158	2,6

N° 8 (23 juillet 1913)

Lapin 1.280 gr.					
Irradiation du foie de 2 h. 35 à 2 h. 45.					
Avant l'électrisation.	3 h. 40	3.998	Tout de suite	17.503	
			24h. après	15.871	9,3
Electrisation du vague gauche de 3 h. 50 à 3 h. 55.					
3' après.	3 h. 58	4.080	Tout de suite	17.136	
			24h. après	17.584	0
20' après.	4 h. 15	3.345	Tout de suite	17.340	
			24h après	15.381	11,3
35' après.	4 h. 25	2.713	—	—	—
Electrisation du vague gauche de 4 h. 35 à 4 h. 50.					
5' après.	4 h. 55	3.468	Tout de suite	17.458	
			24h après	17.870	0
20' après.	5 h. 10	2.672	Tout de suite	17.503	
			24h. après	14.280	18,4
35' après.	5 h. 25	3.019	—	—	—
47' après.	5 h. 37	3.529	Tout de suite	17 584	
			24h. après	16.408	6,7

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang examiné	Étude leucocytolytique des sérums		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre des leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 9 (29 septembre 1913)					
Lapin splénectomisé le 16 septembre 1913, 1.597 gr.					
Avant.	10h.20	7.180	Tout de suite	12.688	
			24h.après	12.933	0
Electrisation du vague de 10 h. à 10 h. 35.					
6' après le début.	10h.36	6.568	Tout de suite	12 240	
			24h.après	11 995	2,0
17' après.	10h.47	7.017	Tout de suite	12.852	
			24h après	13.015	0
Electrisation du vague de 10 h. 52 à 11 h. 2.					
11' après.	11 h. 3	7 058	Tout de suite	12 076	
			24h.après	12.158	0
28' après.	11h.20	7.792	Tout de suite	12 566	
			24h.après	13.056	0
N° 10 (4 octobre 1913)					
Lapin splénectomisé le 16 septembre 1913, 1.621 gr.					
Avant.	2 h. 45	6.018	Tout de suite	13 627	
			24h.après	13.056	4,2
Electrisation du vague gauche de 2 h. 55 à 3 h.					
6' après e début.	3 h. 1	8.425	Tout de suite	14.361	
			24h.après	14 443	0
20' après.	3 h. 15	7.813	Tout de suite	14.239	
			24h.après	13.994	1,7
Electrisation du vague de 3 h. 20 à 3 h. 30.					
11' après le début.	3 h. 31	6.650	Tout de suite	14 443	
			24h.après	14.534	0
30' après.	4 h. 50	6.874	Tout de suite	14.116	
			24h.après	13.994	0,8

Remarques	Moment des prises sanguines	Nombre des leucocytes du sang examiné	Etude leucocytolytique des sérums		
			Moment de l'étude des mélanges	Nombre de leucocytes des mélanges	o/o des leucocytes détruits dans ces mél.
N° 11 (20 octobre 1913)					
Lapin, 2.150 gr. Avant.	4 h.	6.283	Tout de suite 24h.après	12.199 12.036	1,3
Injection intra-rectale à 4 h. 10 de mélange : 6 cmc. peptone à 1 o/o + 6 cmc acides aminés + 10 cmc. d'eau distillée.					
25' après l'injection.	4 h. 25	6.140	Tout de suite 24h.après	12.829 12.974	0
Excitation électrique du vague droit de 4 h. 30 à 4 h. 35.					
6' après le début.	4 h. 36	7.058	Tout de suite 24h.après	12.158 12.362	0
28' après.	4 h. 58	5.834	Tout de suite 24h.après	12.892 13.300	0
Excitation électrique du vague droit de 5 h. à 5 h. 10.					
11' après le début.	5 h. 11	6.630	Tout de suite 24h.après	12.199 12.036	1,3

L'électrisation est faite dans ces expériences à l'aide du chariot de Du Bois Reymond ; le courant est fourni pour une pile à bi-chromate.

Dans les expériences sur le lapin, en général, nous n'avons jamais eu recours à une anesthésie. Cela n'était pas possible avec le chien que nous étions obligé d'anesthésier avant de disséquer le vague et

la carotide. Comme anesthésique, nous avons choisi la solution suivante: eau 100 centimètres cubes, chlorhydrate de morphine 1 gramme, sulfate d'atropine 10 centigrammes; nous avons toujours posé la ligature sur le pneumogastrique, autant que possible, au dessous de sa branche laryngée.

Les six premières expériences, rapportées dans le tableau, nous montrent qu'une excitation de pneumogastrique pendant cinq minutes, en provoquant une baisse du chiffre des leucocytes du sang, change complètement les propriétés leucocytolyques du sérum. Le pouvoir leucocytolique du sérum s'accroît dans les proportions de 9,6 o/o à 36,5 o/o des globules détruits dans les mélanges. Mais l'excitation terminée, le chiffre des leucocytes et le pouvoir leucocytolique tendent à revenir au taux initial.

Le nombre des globules blancs peut dépasser le chiffre initial déjà au bout de trente minutes (exp. n° 5) après le début de l'excitation. La seconde excitation du vagin pendant dix à quinze minutes provoque cette fois une leucocytolyse beaucoup plus durable et on observe même trente-cinq minutes (exp. 4) et cinquante minutes après le début de l'excitation (exp. 3), une hypoleucocytose plus prononcée et un pouvoir leucocytolytique du sérum plus intense que dans le cas de l'excitation de cinq minutes. On peut donc dire que l'hypoleucocytose et le pouvoir leucocytolytique du sérum sont directement proportionnels à la durée de l'excitation du pneumogastrique.

Ce fait est fort intéressant parce qu'il souligne indirectement toute l'importance de la sécrétion anti-leucocytolytique du foie dans le mécanisme de la leucocytose d'absorption après le repas. Car il y a une analogie manifeste entre ces expériences et celles ayant rapport à la leucocytolyse digestive. Dans les deux cas, l'excitation tantôt psychique, tantôt électrique, passe par le pneumogastrique et se transmet par une voie nerveuse inconnue à la rate. Si on pouvait déjà soupçonner ce mécanisme dans les expépériences sur la leucocytolyse digestive, l'excitation du vague nous permet de le considérer comme tout à fait réel. L'hypo-leucocytose consécutive à l'excitation du pneumogastrique ne peut être expliquée par la baisse de la pression sanguine. Déjà Omelianski en 1894, arrive dans son travail (« *De l'influence des troubles circulatoires locaux sur la constitution morphologique du sang* ») à cette conclusion qu'« une dilatation locale des vaisseaux, qui suit la section des nerfs vaso-constricteurs reste sans influence sur la quantité des leucocytes ». Nos expériences 7 à 11 du tableau V montrent que si l'on supprime par un procédé quelconque la sécrétion leucocytolytique, la baisse de la pression de la circulation générale n'influe que peu sur le nombre des leucocytes et joue en tout cas un rôle secondaire.

Nous avons vu qu'on peut supprimer les effets de la sécrétion leucocytolytique, en la neutralisant par l'anti-leucocytolysine du foie excité.

Cette excitation du foie, nous pouvons la réaliser

par deux procédés, soit par le procédé de Manoukhine, par une irradiation de cet organe, soit par notre procédé, consistant en une injection intra-rectale d'une substance nutritive. Il y a encore un procédé, c'est d'enlever l'organe producteur de la leucocytolysine (rate).

Chez le *lapin dont le foie est irradié* pendant dix minutes (exp. 7 et 8), l'excitation électrique dans un cas n'a modifié ni le nombre leucocytaire, ni les propriétés leucocytolitiques du sérum et dans l'autre, a retardé de beaucoup l'apparition du phénomème qu'on observe *immédiatement* après l'excitation. Les expériences 9 et 10 *sur le lapin splénectomisé* treize jours et dix huit jours auparavant montrent de même que *l'excitation du vague n'influe nullement les propriétés sériques*. Le taux leucocytaire reste remarquablement à son niveau initial et on n'observe qu'une élévation passagère du nombre des leucocytes. L'expérience 11, où on *a injecté préalablement un liquide nutritif dans le rectum* (6 cmc. de peptone de Witte à 1 o/o + 6 cmc. d'acides aminés + 8 cmc. d'eau) et excité ainsi le foie, donne les mêmes résultats aux précédentes. Étant donné que le sérum est toujours anti-leucocytolytique, les variations légères du nombre des leucocytes doivent être attribuées à des causes d'un ordre mécanique.

Dans les expériences 7-11, de même que dans les 1-6, l'excitation électrique retentissait également sur la circulation générale, en provoquant une baisse de la pression sanguine et cependant ces deux séries

des expériences diffèrent profondément l'une de l'autre. Et la seule différence dans les conditions matérielles de ces expériences consiste en ce que dans les expériences 7-11, la secrétion leucocytolytique de la rate est neutralisée ou supprimée.

Nous avons vu que Moïkowski (79) a constaté une élévation du poids spécifique du sang immédiatement après l'excitation électrique du vague. Il l'a expliquée par une baisse de la pression sanguine, mais nous ne comprenons pas que cette baisse puisse amener une modification chimique du plasma sanguin. Au contraire, le fait constaté par nous, la leucocytolyse, provoquée par une excitation électrique du vague, explique fort bien l'élévation momentanée du poids spécifique du sang. Ce dernier s'enrichit momentanément des produits de destruction leucocytaire. Ce travail fort intéressant de Moïkowski comporte peut-être d'autres déductions et nous nous arrêterons plus tard sur cette question.

De cette série des expériences nous pouvons dégager cette conclusion, que dans le cas de l'excitation électrique du vague, nous avons affaire presque uniquement à un nerf sécréteur de l'estomac et que l'excitation se transmet à la rate, qui, par sa sécrétion leucocytolytique, produit une hypoleucocytose leucocytolytique.

CHAPITRE VIII

THÉORIE DE SCHIFF-HERSEN ET QUELQUES DONNÉES SUR LE ROLE DES LEUCOCYTES DANS LA DIGESTION, CONCEPTION PERSONNELLE

Les faits constatés par nous, nous obligent à admettre l'hypothèse que la leucocytolyse digestive a pour but d'activer la sécrétion psychique de l'estomac, peut être de toutes les glandes digestives.

Cette activation est probablement réalisée à l'aide des produits des leucocytes détruits par le ferment leucocytolytique de Manoukhine. C'est ainsi que nous revenons à l'hypothèse autour de laquelle s'était livrée une grande bataille scientifique, à l'hypothèse de Schiff-Herzen sur le rôle de la rate dans la digestion. En effet, si nous parlons toujours des leucocytes et des produits de leucocytolyse, c'est en dernière analyse, la rate, sécrétrice de la leucocytolysine que nous mettons en cause.

La question du rôle de la rate dans la digestion n'est pas nouvelle : Schiff l'a soulevée le premier. Nous ne retracerons pas ici l'historique complet de la théorie de Schiff ; on la trouvera exposée dans la thèse de Gachet (80). Résumons cependant ses prin-

cipales étapes. Le synchronisme frappant, dit Herzen (81), qui existe entre la congestion de la rate et la présence de la trypsine dans le suc ou dans l'infusion pancréatique a poussé Schiff à répéter toutes ses expériences précédentes, relativement à la digestion tryptique des albumines sur les animaux, dont la rate avait été extirpée depuis longtemps, ou chez lesquels elle était empêchée de se dilater par la ligature de son hile, faite au moment de l'expérience.

Il arrive à des résultats suivants : les infusions pancréatiques des chats dont le hile splénique a été ligaturé une heure après le repas, ne digèrent pas l'albumine, les infusions pancréatiques des chiens splénectomisés ne la digèrent pas non plus. Les expériences sur un chien muni d'une fistule duodénale lui montrent que la digestion pancréatique de l'albumine, qui est rapide chez le chien avec la rate, n'existe plus chez le même chien dératé. Il en tire cette conclusion : lorsque la rate est extirpée ou lorsqu'elle est empêchée de se dilater par la ligature de son hile, la trypsine fait défaut dans le suc et dans l'infusion pancréatique pendant la phase digestive, pendant laquelle elle s'y trouve chez l'animal normal. En d'autres termes, la conclusion que ce fait lui impose, c'est que non seulement la présence de la rate, mais sa congestion est nécessaire à la formation de la trypsine.

Le pancréas d'animaux prives de leur rate se comporte toujours (même en pleine digestion) comme celui d'animaux normaux à l'état de jeûne.

Quant à l'explication, il a recours à sa théorie de peptogénie. Par analogie avec elle, il conclut que le pancréas produit la trypsine aux dépens d'une partie des substances peptogènes ; mais cette partie doit ou bien subir dans la rate (pendant sa digestion) une modification préalable afin de pouvoir être utilisée par le pancréas, ou bien être modifiée dans le pancréas lui-même sous l'influence d'une substance fournie par la rate congestionnée ; il penche pour cette dernière alternative.

Les travaux de Heidenham et de ses élèves montrent plus tard que le pancréas ne forme pas d'emblée la trypsine active, mais une substance destinée à devenir trypsine dans certaines conditions et dans une certaine phase de l'acte digestif ; la protrypsine ou zymogène pancréatique. Ce fait semblait renverser tous les résultats de Schiff relativement à l'intervention de la rate.

Mais A. Herzen reprend la théorie de Schiff et la formule autrement. Sans doute, pense-t il, le zymogène se forme continuellement et, par conséquent, indépendamment de la rate et de sa congestion périodique ; mais il ne se transforme en trypsine active qu'en présence de la rate et en proportion directe avec la dilatation splénique ; il se pourrait donc que la rate produisît pendant sa congestion une substance inconnue (une véritable « sécrétion interne »), substance qui, entraînée par le courant sanguin, allât transformer le zymogène inerte, déposé dans le pancréas, en trypsine active. Les expériences directes

avec des infusions du pancréas inactif avec la rate congestionnée lui montrent qu'il y a une énorme accélération de la digestion de la fibrine sous l'influence des infusions spléniques. Un grand nombre de fois répétées, elles permettent à Herzen de conclure que « *dans le pancréas vivant, la protrypsine se transforme en trypsine active sous l'influence d'une substance qui se produit dans la rate en quantité proportionnelle à l'intensité de la congestion.* »

L'ensemble des conclusions de théorie de Schiff-Hezzen est confirmé en 1897 par les travaux de Gachet et Pachon et par la thèse de Gachet.

Parmi les nombreux adversaires de cette théorie (Lussana, Buffalini, Ewald, Malassez, Carvallo et Pachon) citons le travail de Popelski (82), fait au laboratoire de J.-P. Pavloff. Il a opéré sur un chien muni d'une fistule pancréatique chronique et sur des chats splénectomisés. Le pouvoir tryptique du suc pancréatique n'était nullement influencé ni chez le chien après la splénectomie, ni chez les chats dératés. De sorte que l'auteur arrive à cette conclusion catégorique que « la rate ne prend aucune part dans l'élaboration des ferments du pancréas ». La même année paraît le travail de Schepovalnikoff (83), qui découvre un fait d'une importance capitale : le suc intestinal contient un ferment — l'entérokinase — qui est destiné à transformer le zimogène pancréatique en ferment tryptique actif. Il nous est absolument impossible de citer ici tous

les travaux dans lesquels on étudie le mécanisme de la sécrétion pancréatique.

Notons seulement le travail de Bayliss (84) et Starling (84) qui, en contribuant à l'étude du mécanisme de l'action de l'acide chlorhydrique sur la sécrétion pancréatique, découvrent l'action sécrétrice d'extrait acide du jéjunum, injecté dans le sang. L'existence de la sécrétine a été confirmée par plusieurs auteurs. Par contre sa spécificité par rapport à la sécrétion pancréatique a été combattue. C'est ainsi que Borissoff (85) et Walther (85) arrivent à la conclusion que la même action sécrétrice est produite par les extraits des autres portions de l'intestin grêle, du gros intestin, par les extraits de viande et par les produits de digestion des albuminoïdes. En outre, la sécrétine agit sur les autres glandes (salivaires). Gley (86) à son tour montre que la propeptone elle aussi, injectée dans le sang, excite la sécrétion des glandes salivaires, gastriques, lacrymales, bronchiques, pancréatiques, biliaires, intestinales, etc., active la fonction glycogénique du foie, comme toutes les autres fonctions de cet organe. Il n'est pas inutile de rappeler ici que toutes ces substances, injectées dans le sang, provoquent toujours une leucocytolyse plus ou moins intense. Le fait est démontré pour la peptone (Manoukhine) et rien ne nous autorise à croire que la sécrétine de Bayliss et Starling n'agisse pas de même.

En 1902, paraissent plusieurs communications de Delezenne (87) à la Société de Biologie où il étudie

l'origine de l'entérokinase. Tout d'abord il montre que les follicules clos de l'intestin interviennent activement dans la production de la kinase. Cette constatation l'amène à rechercher ensuite si les leucocytes et les ganglions lymphatiques ne renferment pas un produit de nature diastasique possédant les mêmes propriétés que l'entéro-kinase, c'est à-dire capable de favoriser la digestion tryptique des matières albuminoïdes.

L'étude des extraits des ganglions (pancréas d'Aselli, ganglions mésentériques, coliques etc.) lui montre que le liquide, obtenu après la macération de ces ganglions, possède, comme la kinase intestinale, la propriété de conférer aux sucs pancréatiques inactifs un pouvoir protéolytique énergique. Il constate que, comme le suc entérique, ce liquide perd ses propriétés lorsqu'il est soumis à l'ébullition pendant quelques minutes. L'action de ce liquide doit donc être, d'après lui, rapportée à un ferment soluble ayant visiblement les mêmes caractères et les mêmes propriétés que l'entérokinase. Les exsudats leucocytaires, artificiellement provoqués, les globules blancs du sang ou de la lymphe possèdent absolument la même propriété. Les leucocytes sont vraisemblablement les seuls éléments du sang qui renferment de la kinase, car Delezenne ne trouve point l'action de cette dernière lorsqu'on opère avec les globules rouges ou le plasma.

Il se demande ensuite si dans le processus de formation de la fibrine, la kinase issue des leucocytes

détruits ne se fixe pas sur cette substance en quantité suffisante pour lui permettre d'être digérée rapidement par des sucs pancréatiques tout à fait inactifs vis-à-vis d'autres matières albuminoïdes. Et il constate, en effet, que des sucs recueillis chez les animaux à jeûn et qui ne manifectaient aucune action protéolytique sur l'albumine même après un séjour prolongé à l'étuve, digèrent toujours la fibrine avec une grande rapidité. Si on répète les expériences avec de la fibrine préalablement soumise à la température d'ébullition pendant dix minutes, la fibrine reste absolument intacte pendant le temps très long. Ce dernier fait de fixation des produits leucocytaires peut être rapproché de la constatation de Moïkowsky (79) qui a vu une élévation du poids spécifique du sang, provoquée par une excitation électrique du vague, disparaître assez rapidement et reparaître à la nouvelle excitation. Nous avons montré que l'électrisation du vague provoque une leucocytolyse. La disparition rapide de l'élévation momentanée du poids spécifique du sang peut être donc bien expliquée par une fixation des produits leucocytaires par les cellules de l'organisme. En tout cas il ne paraît pas que ces produits séjournent dans le plasma sanguin.

Dans un autre communication Delezenne (80) rapporte les faits suivants :

Quand on injecte dans les veines d'un chien 1 milligramme de chlorhydrate de pilocarpine, environ, par kilogramme de poids, on obtient générale-

ment une sécrétion épaisse, mais peu abondante de suc pancréatique, digérant l'albumine en l'espace de vingt à trente-six heures. Examiné aussitôt après sa sécrétion, ce suc se montre tout particulièrement riche en leucocytes qui s'y détruisent très rapidement. Ce fait lui permet de supposer qu'il existe une relation causale entre l'activité des sucs pancréatiques de pilocarpine et la présence des leucocytes dans la sécrétion. D'autres sécrétions de même que l'urine contiennent, après injection intra-veineuses de pilocarpine, toujours une grande quantité des leucocytes. Il suffit d'ajouter ces urines, riches en leucocytes, à des sucs pancréatiques complètement inactifs pour conférer à ces derniers un pouvoir protéolytique énergique.

Rappelons maintenant les faits acquis par l'école de Pavloff, faits se rapportant à cette remarquable adoptation des sécrétions gastrique et pancréatique aux différents types de la nourriture. Chaque aliment a une sécrétion à lui. Une différenciation semblable s'observe, paraît-il, dans la réaction leucocytaire digestive.

N'est-ce pas la nourriture albuminoïde qui provoque une leucocytose polynucléaire la plus prononcée et ne sont-ce pas les hydrocarbones et les graisses, qui font apparaître une leucocytose lymphocytaire ? On sait que le polynucléaire est le porteur d'un ferment protéolytique et le lymphocyte d'un ferment hypolytique. On sait aussi depuis les travaux de G. Jochmann (88) et P. Muller (88), que

les repas de viande sont non seulement suivis d'une polynucléose fort prononcée, mais aussi de l'augmentation du pouvoir protéolytique des polynucléaires.

Une alimentation avec de l'albumine de l'œuf permet à N. Fiessinger (89) et P. Marie (89), de doubler la quantité des leucocytes du sang de cobaye et de faire apparaître un pouvoir protéolytique chez ses leucocytes, pouvoir qui était nul auparavant. « Il s'agit, disent les auteurs, d'une véritable adaptation de la fonction à l'alimentation, adaptation incomplète, imparfaite, mais dont la manifestation ne peut être contestée ». « On peut aussi se demander, continuent-ils, si la protéose et aussi les autres ferments leucocytaires ne jouent pas un rôle dans l'excitation glandulaire, si, au cours de la congestion de sécrétion, l'abondance des leucocytes n'apporte pas à la cellule glandulaire même des ferments déjà différenciés et déjà actifs. Ce sont là des hypothèses nullement invraisemblables. Au niveau des muqueuses gastriques ou intestinales, l'infiltration leucocytaire sous-épithéliale paraît même vérifier une telle conception. Pourquoi les leucocytes si abondants au moment du fonctionnement digestif ne viendraient-ils pas, en plus de leur rôle d'éléments absorbants, jouer celui d'éléments élaborateurs de ferments? Pourquoi ne pas étendre les échanges et considérer la possibilité d'une extériorisation des produits leucocytaires, si l'on admet l'absorption leucocytaire ? »

Si on se rappelle les communications de Delejeune (88) et surtout les faits rapportés par lui sur les sécrétions de pilocarpine, si on se rappelle le travail de Weiss (9) (voir historique de la leucocytose digestive) et de Pirone (90) qui constatent une hyperplasie des follicules intestinaux pendant la digestion, les hypothèses de N. Fiessinger (89) et P. Marie (89) deviennent tout à fait vraisemblables.

La théorie de Schiff-Herzen semble être abandonnée par tous les auteurs, elle semble être ensevelie sous les faits nouveaux acquis par la science, mais cette théorie est une véritable tête de Méduse. Une fois coupée, elle accroît de nouveau.

C'est ainsi que cette théorie renaît en 1911 sous une autre forme. Ch. Richet (91) en comparant un grand nombre des chiens normaux et splénectomisés constate que « les chiens sans rate ingèrent une plus grande quantité d'aliments et augmentent moins de poids que les chiens avec rate ». Et il conclue que la « *rate paraît avoir normalement pour fonction de faciliter, par un mécanisme inconnu, l'utilisation des aliments.* »

Après avoir fait les expériences, rapportées plus haut, nous avons splénectomisé avec l'aide gracieux de notre collègue M^lle^ Fr. Goldstein, un chien et examiné chez lui pendant vingt-sept jours les échanges azotés.

Tous les jours nous avons calculé l'azote total de nourriture que nous lui avons donnée et l'azote total de l'urine et des matières fécales. Pendant

toute la durée de l'expérience le chien a été maintenu dans une cage spéciale, qui nous permettait de recueillir toutes les déjections de l'animal. L'azote total à été dosé par la méthode de Kjeldahl. Nous avons commencé à lui donner 3 gr. 636 d'azote par kilogramme de poids. La nourriture consistait en viande de cheval bouillie pendant une demi-heure et dans du bouillion ainsi obtenu. Nous avons diminué très lentement la ration alimentaire et nous sommes arrivé vers le dix septième jour à maintenir l'équilibre azoté avec des doses de 1 gr. 956 d'N par kilogramme de chien, de 1 gr. 345 d'N, de 1 gr. 21945 d'N de viande bouillie. Les doses inférieures nous ont invariablement donné des chiffres de l'N excrété supérieurs à ceux de l'N apporté.

Le chien normal, éxaminé dans les mêmes conditions, maintenait son équilibre azoté pendant quatre jours avec la dose de 0 gr. 5003 d'azote apporté avec de la viande bouillie et du bouillon. La différence est vraiment frappante. Nous comprenons fort bien que ces expériences ne sont pas suffisantes pour qu'on puisse tirer des conclusions fermes et pour qu'on élimine les différences individuelles, mais elles nous donnent des résultats tout à fait semblables à ceux de Ch. Richet (92). Disons en passant, qu'au chien splénectomisé le 30 septembre 1913, nous avons injecté le 30 janvier 1914, c'est-à-dire quatre mois après la splénectomie, 8 centimètres cubes de peptone de Witte à 1 0/0 sous la peau. Le chiffre des globules blancs, de 17.666 avant l'injection, a passé au chiffre

de 24.051,15 minutes après. Il n'y avait pas de phase d'hypoleucocytose comme cela a été noté dans les expériences de Holzmann (54).

Le sérum ne détruisait pas les globules blancs. Nous pouvons donc être certain que la leucocytolyse digestive n'intervenait pas chez notre chien.

La théorie de Schiff-Herzen a été, en 1901, appliquée par Tarulli (92) et Paskucci (92) à l'estomac. Dans un travail, fait au laboratoire de Luciani, ils ont trouvé que le pouvoir digestif du suc gastrique est affaibli dans un degré prononcé chez les animaux splénectomisés. A l'aide d'une infusion de la rate conges-tionnée, ils ont réussi à élever de nouveau pendant un à trois jours le pouvoir digestif de l'estomac.

En 1910, O. Gross (93), est arrivé aux mêmes résultats; il a examiné le pouvoir digestif d'un jeune homme splénectomisé pour la rupture post-traumatique de sa rate. Après un repas d'épreuve d'Ewald il retirait le contenu stomacal de son malade. Son examen lui a montré que, tandis que l'acide Hcl s'y trouvait en quantité normale, la teneur du suc gastrique en pepsine a été fort abaissée. La sécrétion peptique, d'après cet auteur, s'arrête presque complètement avec une splénectomie chez l'homme pour reparaître peu à peu et très lentement et atteindre enfin son degré normal. Le lymphocytose, apparue tout de suite après l'opération, disparaît du sang vers le moment de réapparition de la pepsiné.

Il en conclut que la rate contient une substance

pepsinogène qui contribue normalement à une production de la pepsine, en activant la transformation de la propepsine en pepsine active. Ces deux travaux ont été contestés, en 1911 par Trampedach, (94) qui affirme que la rate n'influe nullement le pouvoir digestif de l'estomac et qu'entre la lympocytose postopératoire et la sécrétion de la pepsine gastrique n'existe aucun parallélisme.

En résumé nous pouvons, en nous basant sur les travaux ci-dessus et sur nos constatations, nous représenter le tableau suivant de la réaction leucocytaire au cours de la digestion : sous l'influence d'un acte psychique, l'appétit, une excitation part du cerveau par le tronc du pneumogastrique et se transmet sur la rate. Cet organe commence à sécréter la leucocytolysine, qui produit une leucocytolyse dans le sang. Les ferments libérés du protoplasma leucocytaire sont absorbés par les cellules glandulaires de l'estomac et des autres glandes du tube digestif. Cela permet aux glandes sécrétantes soit d'augmenter le pouvoir digestif de leurs sécrétats, soit de faciliter la transformation du proferment inactif en ferment actif, soit enfin d'assurer aux cellules glandulaires la possibilité d'un effort fonctionnel subit et prolongé par l'apport des ferments digestifs leucocytaires. La nature assure la perfection d'un acte aussi essentiel à la vie que la digestion par des mécanismes complexes et multiples. Si un des mécanismes est détérioré et ne s'exerce pas, l'organisme le compense rapidement par d'autres et répare ainsi les torts.

Parmi les mécanismes proposés à assurer le rendement supérieur du travail digestif, celui que nous préconisons n'est probablement pas le plus important ni le plus essentiel. Le second temps de la réaction leucocytaire est représenté par la leucocytose ; celle-ci coïncide avec l'absorption des aliments digérés et il faut y voir un moment favorable : les leucocytes accrus en nombre peuvent prendre leur part dans l'absorption alimentaire et exercer leur rôle de barrière, de filtre (Besredka) (95), empêchant la pénétration microbienne à travers les parois intestinales, qui sont lieu à ce moment des courants endosmotiques particulièrement intenses. Il est possible que notre travail réconcilie dans une certaine mesure l'antagonisme entre les deux mécanismes préconisés de sécrétion des glandes digestives, entre le mécanisme purement nerveux et le mécanisme purement humoral. En effet, la phase psychique de sécrétion est probablement assurée en partie grâce aux modifications humorales ; elle est, peut-être, stimulée par la destruction leucocytaire durant cette phase. Mais la rate, dont la sécrétion produit la leucocytolyse, commence à sécréter probablement sous l'influence d'un centre nerveux commun ou voisin à celui qui fait sécréter le suc psychique de l'estomac et des autres glandes. Toutes les injections intra-veineuses qui font sécréter les glandes digestives provoquent en même temps une leucocytolyse. Or, on sait qu'il est impossible, par exemple, de retrouver la peptone dans le sang, même immédia-

tement après son injection. Il se peut donc bien que la peptone et autres substances injectées jouent le rôle d'un intermédiaire, d'un excitant de la rate, mais nous savons déjà que le travail de cette glande est lié par un réflexe nerveux avec le travail des glandes digestives.

CONCLUSIONS

Notre travail confirme les constatations *hématologiques* de Manoukhine, à savoir, que :

1° L'hypoleucocytose (physiologique) est due à l'apparition dans le sang de la leucocytolysine, sécrétée par la rate, et l'hyperleucocytose demande, pour se faire jour, l'apparition dans le sang d'antileucocytolysine, sécrétée par le foie. L'antileucocytolysine neutralise la leucocytolysine.

En outre, notre travail nous montre que :

2° L'absorption d'un aliment est suivie cinq minutes après d'une hypoleucocytose digestive, d'une durée variant de une à trois heures. Elle est due à la dissolution des globules blancs du sang par la leucocytolysine de Manoukhine dont la présence peut être constatée à l'aide de la technique de l'étude des propriétés leucocytolytiques du sérum. Le début de la leucocytolyse digestive est donc contemporaine de l'apparition des premières gouttes de la sécrétion gastrique ;

3° Une excitation du chien par la vue de la viande peut faire apparaître la leucocytolysine dans le sang, avec hypoleucocytose consécutive cinq minutes après

le début de l'excitation. La durée de cette leucocytolyse psychique n'est pas supérieure à vingt-cinq-quarante minutes ;

3° La leucocytose digestive des auteurs, que nous proposons d'appeler leucocytose d'absorption, est due à une absorption des produits digérés, à leur pénétration dans le foie et à une excitation consécutive de cette glande, sécrétrice d'antileucocytolysine ;

5° Une injection intra-rectale des substances alimentaires chez le lapin, chez le chien, et chez l'homme provoque une leucytose du sang dès que commence leur absorption ;

6° Un repas réel ou une excitation psychique ne sont plus suivis chez le chien d'hypoleucocytose leucocytolytique, si on les combine avec une injection intra-rectale des substances alimentaires ;

7° Un repas réel ou une excitation psychique ne sont plus suivis d'hypoleucocytose leucocytolytique, s'ils sont précédés d'un autre repas au moins quatre heures anparavant, l'intervalle de temps suffisant pour que les produits digérés de ce dernier repas commencent à s'absorber ;

8° La rapidité de l'apparition de la leucocytose dépend de la facilité, avec laquelle les aliments se digèrent et s'absorbent ;

9° Nous avons réalisé *in vivo* le conflit de deux sécrétions : leucocytique de la rate et antileucocytique du foie ;

10° L'excitation électrique du nerf pneumogas-

trique, provoque une hypoleucocytose leucocytolytique chez le chien et chez le lapin.

Le lapin, privé de sa rate, et le lapin qui a reçu préalablement une injection intra-rectale des substances alimentaires, ou qui a subi une irradiation du foie (selon les doses préconisées par Manoukhine), ne présente plus de l'hypoleucocytose leucocytolyque après une excitation électrique du pneumogastrique.

Vu : le Président de la thèse,
ROGER

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
F. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

1. *Donders*. — Nasse, Moleschott, Pury cit. in thèse de Syrenski.
2. *Virchow*. — Cellular pathologie, Berlin, 1859.
3. *Grancher*. — Société de Biologie, 11 juin 1876 et Gazette méd. de Paris, 1876, n° 27.
4. *Patrigeon*. — Thèse de Paris, 1877.
5. *Dupérié*. — Thèse de Paris, 1879.
6. *Malassez*. — Revue de Médecine et de Chirurgie, 1878.
7. *Bouchut et Dubrisay*. — Gaz. méd. de Paris nos 14 et 15.
8. *Hoffmeister*. — Arch für exp. Pathol. und Pharm. m. t. XXV, 1889.
9. *Weiss*. — Cit in thèse de Bougaevski.
10. *Pohl*. — Arch. für exp. Path. und Pharmak, Bd. XXV. 1889.
11. *Müller*. — Prag. Med Woschenschrift, 1890, nos 17-19.
12. *Schneyer*. Zeitschrift, f. Klin. Med., Bd. 27, 1896.
13. *Hartung*. — Wien. Klin. Wochenscrift 1895, nos 40, et 41.
14. *Schweizer*. — Cit. in Syrenski.
15. *Jez*. — Wien. Klin. Wochenschrift 1898, nos 14 et 15.
16. *Hassmann*. — Wien. Klin. Runschau 1896, n° 17.
17. *Hoffmann*. — Zeitsch. f. Klin. Med., 1897, n° 26.
18. *Chadbourne*. — Berl. Klin Wochen., 1898, n° 2.
19. *Zang*. — Thèse de Dorpat 1897.
20. *Bongaewski*. — Thèse de Dorpat 1897.
21. *Capps*. — Boston med. and. Surg. Journal, v. CXXXVII, n° 19.
22. *Douglas*. — The Britisch. Med. Journal, 1901, v. 1.

23. *Ocler* et *Mac-Crae*. - Cit. in article de Vanstenberghe et Breton.
24. *Dolmatoff*.— Cit. in Syrenski.
25. *Ziarko*. — Medycyna, 1901, n° 29.
26. *Rencki*. — Arch. f. Verdaunnungskrank,, 1901, Bd. VII.
27. *Baradouline*. — Vratch, 1906, n° 28.
28. *Vanstenberghe* (P.) et *Breton* (M.). — Arch. de Méd. expér., 1905, t. XVII.
29. *Horbaczewski*. — Sitzungsberichte der Wien. Akad. der Wiess., 1891.
30. *Limbeck*. — Cit. in thèse de Zank et Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 10, 1889.
31. *Rieder*. — Cit. in thèse de Zank, et in Schultz.
32. *Schultz*. — Deutsch. Arch. f Klin. Med., 1893.
33. *Burian* et *Schur*. — Wien. Kl. Wochensch., 1897, n° 6.
34. *Ouskoff*. — Le Sang comme tissu Pétersbourg 1890. (Cit. in thèses russes).
35. *Goundoline*.— Cit. in Syrenski.
36. *Leredde* et *Lœper*. — Presse Médicale, 1899.
37. *Max Carstanjean*. — Jahrbücher f. Kinderheilk. Berlin, 1900.
38. *Japha*. — Deutsch. Med., Woch.. 1900, t. XXVI ; Deutsch. Zeitung Aertze, 1901 ; Jahrbücher für Kinderheilk. Berlin, 1900.
39. *Syrensky*. — Thèse de Pétersbourg, 1908.
40. *Nicolas* et *Cot*. — Arch. méd. exp.. 1905 et thèse de Cot. Lyon, 1903.
41. *Tikhonoff*.— Thèse de Pétersbourg, 1902.
42. *Botkine* (E-S.). — Wirchov's Arch, Bd. 141, 2 ; Gazeta Botkina 1894, n° 29 et « sur l'application clinique des formes de dissolution des leucocytes » (en russe) Pétersbourg, 1898 ; thèse de 1893.
43. *Manoukhine* (J.-J.). — Thèse de Pétersbourg, 1911, Arch. du Cœur, 1912, n° 6 et 1913, n° 2.
44. *Richet* (Ch.) et *Lassablière* (P.).— Arch. intern. de physiologie, t. XII, 1912 et Presse Méd., 1913.

45. *Semakine.* — Thèse de Pétersbourg, 1895.
46. *Loöwit.* — Studien zur Phys. und Path. des Blutes und der lymphe, Jena 1892.
47. — *Goldscheider* et *Jacob.* — Zeitschrift f. Klin. Med. Bd. 25, 1894.
48. *Omélansky.* — Arch. des Sc. Biol. de Pétersbourg t. III, n° 5, 1895.
49. *Jabotinsky.* — Thèse de Pétersbourg, 1896.
50. *Tschistovitsch.* — Gazeta Botkina, 1895.
51. *Werigo.* — Annales Inst. Pasteur, 1892.
52. *Medvedeff.* — Thèse de Pétersbourg, 1893, Cit. in Manoukhine.
53. *Nolf.* — Arch. intern. de Physiologie, 1 904.
54. *Holtzmann.* — Arch. des Sc. de Biol de Pétersbourg, 1893, t. II, n° 4.
55. *Delezenne.* — Arch. de Physiologie, 5e série, t. X, 1898.
56. *Rubinato.* — Folia hæmatologica, 1905, n° 2.
57. *Robin* (A.). — Les Ferments métalliques, etc. Paris, 1907.
58. *Delaunay.* — Biologie Médicale, 2 févr. 1911.
59. *Pavloff* (J.-P). et *Mme Schoumova-Simanowskaja.* — Vratch, n° 41, 1890.
60. *Khigine.* — Thèse de Pétersbourg, 1894.
61. *Richet* (Ch.). — Journal de l'An. et de Physiol., 1878.
62. *Troller.* — Zeitschriff für Klin Med., Bd. XXXVIII, 1899.
63. *Schule.* — Cit. in thèse de Boulavintzev, 1903.
64. *Boulavintger.* — Thèse de Pétersbourg, 1903.
65. *Samuel* et *Welcker.* — Cit. in thèse de Koudrine. Pétersbourg, 1898.
66. *Pavloff* (J.-P.), — Journal de Psychologie normale et pathol., 1912.
67. *Roger* (H.). — Digestion et nutrition. Paris, 1910.
68. *Czerny* et *Latzchenberger.* — Wirchov's Arch. Bd. 59, 1875.
69. *Voit* et *Bauer.* — Zeitschrift für Biologie, Bd. V, 1869.
70. *Eichhort.* — Pflüger's Arch., Bd. IV, 1871.

71. *Ouvaroff*. — Thèse de Dorpat, 1898.
72. *Roger* (H.). — Action du foie sur les poisons.
73. *Hahn*, *Massen*, *Nencki* et *Pavloff* (J. P.) — Arch. des Sc. biol. Pétersbourg, t. I, 1892.
74. *Dominici*. — Arch. de méd. expér. et d'anat. path., 1900, t. XII.
75. *Lobassoff*. — Thèse de Pétersbourg, 1896.
76. *Vinogradoff*. — Thèse de Pétersbourg, 1894.
77. *Decastello* et *Czinner*. — Wiener klin. Wochensch., 1899, n° 16.
78. *Camus* et *Pagniez*. — Soc. Biol., 25 janvier 1908.
79. *Moïkovsky*. — Arch. des Sc. biol. de Pétersbourg, 1895, n° 3, t. IV.
80. *Gachet*. — Thèse de Bordeaux, 1897-1898.
81. *Herzen* (A.). — Revue des Sciences pures et appliquées, 1895.
82. *Popelsky*. — Vratch, 1899.
83. *Schepovalnikoff*. — Thèse de Pétersbourg. 1899.
84. *Bayliss* et *Starling*. — Journal of Physiol., Bd. XXVIII, 1902. S. 327.
85. *Borissoff* et *Walther*. — Comptes rendus du Congrès des Nat. et Méd. du Nord. Helsingfors, 1902.
86. *Gley*. — Bulletin du Muséum d'Hist. nat., 1897. — Arch. di Fisiol., 1911, vol. IX.
87. *Delezenne* — Soc. biol., 1902, p. 281, 282. 590, 890, 893.
88. *Jochmann* et *Muller*. — Münch. med. Wochensch., n° 41, 1906.
89. *Fiessinger* (N.) et *Marie* (P.). — Les Ferments digestifs des leucocytes. Paris, 1910.
90. *Pirone*. — Lo Sperimentale, 1907, t. LXI.
91. *Richet* (Ch.). — Soc. Biol., 1911, Bd. LXXXI.
92. *Tarulli* et *Paskucci*. — Cit. in article de Trampedach.
93. *Gross* (O.). — Zeitschrift. f. exper. Pathologie und Therapie, t. VIII, 1911.
94. *Trampedach* (G.). — Arch. für die gesammte Phys., t. CLXI, 1911.
95. *Besredka* (A.). — Annales de l'Institut Pasteur, 1900, p. 390.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 9
INTRODUCTION 11
HISTORIQUE 13
CHAPITRE PREMIER. — Historique de la leucocytose digestive 13
CHAPITRE II. — Court aperçu des théories, qui expliquent l'hypo et l'hyperleucocytose. La leucocytolyse. Technique de Manoukhine et sa conception hématologique de la leucocytolyse..... 45

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE PREMIER. — Avant-propos..... 81
CHAPITRE II. — Technique..... 85
CHAPITRE III. — La leucocytolyse digestive..... 91
CHAPITRE IV. — Étude de la leucocytolyse psychique.. 106
CHAPITRE V. — Étude de la leucocytose, consécutive aux injections intra-rectales des substances alimentaires seules ou combinées avec un repas stomacal 122
CHAPITRE VI. — La rapidité de l'apparition de la leu-

cocytose suivant l'état physico-chimique des aliments. Les repas répétés 150
Chapitre VII. — La leucocytolyse, provoquée par une excitation électrique du nerf pneumogastrique. 166
Chapitre VIII.— Théorie de Schiff-Herzen et quelques données sur le rôle des leucocytes dans la digestion ; conception personnelle 179
Conclusions 194
Bibliographie 197

Imp. de la Faculté de Méd. Jouve et Cie, 15, rue Racine. Paris — 2765-14